

HYPERLIPOPROTEINAEMIE-THERAPEUTISCHE
BEEINFLUSSBARKEIT
DURCH EIN NEUES KOMBINATIONSPRÄPARAT

Elfriede Herminghausen

1975
5

AUS DEM INSTITUT
FÜR PROPHYLAXE DER KREISLAUFKRANKHEITEN
BEI DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. G. SCHIMERT

HYPERLIPOPROTEINAEMIE - THERAPEUTISCHE
BEEINFLUSSBARKEIT
DURCH EIN NEUES KOMBINATIONSPRÄPARAT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Elfriede Herminhausen
aus Celle

München 1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. G. Shimert

Mit berichterstatter: Professor Dr. med. H. Schwalb

Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.4.1975



Hyperlipoproteinaemie - therapeutische Beeinflußbarkeit durch
ein neues Kombinationspräparat (Inositolnicotinat und Clofibrat)

1. Einleitung
2. Definition, Einteilung, Metabolismus und Pathophysiologie,
Häufigkeit, Typisierung, klinische Bedeutung und bisherige
therapeutische Beeinflußbarkeit der Hyperlipoproteinaemien
 - 2.1. Definition der Hyperlipoproteinaemien
 - 2.2. Einteilung in primäre und sekundäre Hyperlipoproteinaemien
 - 2.3. Metabolismus der Blutlipide mit pathophysiologischen An-
merkungen
 - 2.4. Häufigkeit der Hyperlipoproteinaemie
 - 2.5. Typisierung und bisherige therapeutische Beeinflußbarkeit der
Hyperlipoproteinaemie
3. Eigene Untersuchungen
 - 3.1. Material
 - 3.2. Methodik
 - 3.3. Ergebnisse
4. Diskussion
5. Zusammenfassung
6. Tabellen und Abbildungen
7. Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

In den hochzivilisierten Industrienationen haben bei steigendem Wohlstand breiter Bevölkerungsgruppen in den letzten Jahrzehnten einige Erkrankungen ständig zugenommen, die als fördernd bei der Entstehung der Arteriosklerose gelten.

Zu ihnen gehören Hochdruck, Hyperlipoproteinaemien, Diabetes mellitus, Zigarettenabusus und Gicht. Nach neueren statistischen Übersichten sind Fettstoffwechselstörungen prozentual in der Bevölkerung bereits häufiger vertreten als Diabetes mellitus (20, 89).

Bei der Entwicklung der Arteriosklerose spielen die Hyperlipoproteinaemien als Einzelfaktor und in Kombination mit anderen Risikofaktoren eine entscheidene Rolle (48, 55, 91).

In der Therapie der Hyperlipoproteinaemie ist die typenspezifische Diätbehandlung der medikamentösen vorzuziehen (11, 22, 41, 42, 54, 62, 63, 69, 96, 108, 114).

Allerdings ist die jahrelange Einhaltung einer Diät in vielen Fällen nicht durchführbar, sei es aus mangelnder Kooperation des Patienten, sei es aus beruflichen Gründen, z.B. daß die Mahlzeiten in Kantinen oder in Gaststätten eingenommen werden müssen, so daß auf eine medikamentöse Therapie in den meisten Fällen nicht verzichtet werden kann.

Bisher stehen Clofibrat, Nicotinsäure und ihre Derivate, Cholestyramin, Sitosterin, D-Thyroxin und selektive Antidiabetika als serumlipidsenkende Pharmaka zur Verfügung. Naheliegend ist die Anwendung

von Kombinationen dieser Pharmaka. Erfolgreich wurde bereits ein Clofibrat und Persantin enthaltendes Medikament in die Therapie eingeführt.

In der von uns durchgeführten Doppelblindstudie sollte geprüft werden, inwieweit eine neue Kombination von Clofibrat und einem Nicotinsäurederivat den Einzelsubstanzen bei der Therapie der Hyperlipoproteinaemie überlegen ist.

Als Nicotinsäureabkömmling wählten wir Inositolnicotinat. Diese Verbindung hat den Vorteil, daß es auch bei einer Dosierung von 3 - 4 g nicht zum Flush kommt, da es im Darm langsam abgespalten wird (17, 106). Bei einer Dosis von 2 - 3 g wurden als einzige Nebenwirkung lediglich Auftreten von Durchfällen beschrieben (101). Es enthält in 100 mg 85 mg Nicotinsäure und 15 mg Inosit.

II. Definition, Einteilung, Metabolismus, Pathophysiologie, Häufigkeit, Typisierung, bisherige therapeutische Beeinflußbarkeit der Hyperlipoproteinaemien

2.1. Definition:

Die Fette werden im Blut an Eiweiße (Apoproteine) gebunden in Form hydrophiler Lipoproteinkomplexe transportiert.

Eine Vermehrung der Blutfettfraktionen über einen physiologischen Normalbereich hinaus wird als Hyperlipoproteinaemie bezeichnet (23) .

Da eine quantitative Bestimmung der elektrophoretisch getrennten Lipoproteine noch nicht möglich ist, gilt zur Zeit die absolute Konzentration der verschiedenen Lipide (Cholesterin und Triglyzeride) als Maßstab für die Diagnose Hyperlipoproteinaemie.

Die Kenntnis physiologischer Blutfettkonzentrationen ist notwendige Voraussetzung der Diagnostik einer Hyperlipoproteinaemie.

Normwerte

Als unverdächtige Normwerte können Triglyzeridwerte bis 150 mg % angesehen werden (52, 84, 120). Für Cholesterin wird von vielen Untersuchern ein oberer Normwert von 220 mg % gefordert (46, 52) .

Fragliche geschlechts - aber sicherlich altersabhängige Beziehungen der Cholesterinwerte sollten zu flexibleren Auslegungen der Normgrenze, z. B. von 180 mg % im Jugendalter und mit Vorbehalt 270 mg % im höheren Alter tendieren (14, 52) .

Insbesondere angloamerikanische Studien haben gezeigt, daß coronarsklerotische Komplikationen bei Patienten mit Cholesterinwerten von 200 bis 250 mg % signifikant geringer waren als bei Vergleichsgruppen mit höher angenommenen Normwerten (46) .

Aus der Framingham (USA) Studie geht hervor, daß bis zu einem Cholesterinwert von 220 mg % kein erhöhtes Risiko für eine coronare Erkrankung zu bestehen scheint, während dieses Risiko sich bei Werten zwischen 240 und 260 mg % verdreifacht und sich bei Werten über 300 mg % annähernd verfünffacht (46) .

Dabei besteht bei Patienten aller Altersgruppen mit coronarer Herzerkrankung ein 3-fach erhöhtes Risiko der männlichen und 5-fach erhöhtes Risiko der weiblichen zusätzlich an Claudicatio intermittens zu erkranken (46) .

Bei einem untersuchten Kollektiv von 305 Patienten mit peripherer arterieller Verschußkrankheit hatten über 40 % einen Triglyzeridspiegel zwischen 150 und 250 mg % (53) . Diese Werte werden von einigen Autoren nach als im Normbereich liegend betrachtet.

Lipoproteine

Aufgrund ihrer verschiedenen Dichte und elektrophoretischer Eigenschaften kann man mittels Ultrazentrifugen-Untersuchungen und elektrophoretischer Trennung vier verschiedene Gruppen von Lipoproteinen identifizieren:

1. Lipoproteine hoher Dichte (Dichtebereich 1,063 bis 1,21) =
high density lipoproteins HDL oder α -Lipoproteine .
2. Lipoproteine niedriger Dichte
(Dichtebereich 1,006 bis 1,063) = low density lipoproteins
LDL oder β -Lipoproteine.
3. Lipoproteine sehr geringer Dichte
(Dichtebereich 0,015 bis 0,075) = very low density lipoproteins
VLDL oder prae- β -Lipoproteine und
4. Chylomikronen
(Dichtebereich 0,075 bis 1,006), die bei der Elektrophorese
nicht wandern (22, 54, 79, 102).

In den α - und β -Lipoproteinen wird jeweils ein aus mehreren Polypeptiden bestehendes charakteristisches HDL-Apoprotein (Apo-HDL) und ein LDL-Apoprotein (Apo-LDL) gefunden (3).

Sie unterscheiden sich durch ihren Gehalt an Aminosäuren und ihre immunochemischen Eigenschaften.

Beide Apoproteine kommen in VLDL und Chylomikronen vor, was zu der Annahme führt, daß sowohl α - als auch β -Lipoproteine am

Triglyzeridtransport im Blut beteiligt sind.

Die Chylomikronen bestehen zu 88 % aus Triglyzeriden, die VLDL zu 56 % aus Triglyzeriden, die LDL zu 48 % aus Cholesterinestern, die HDL zu 43 - 46 % aus Phospholipiden.

Alle Lipoproteine enthalten in unterschiedlicher Konzentration Triglyzeride, Cholesterin und Phospholipide.

Im normalen Nüchternserum kommen Chylomikronen nicht vor.

2.2. Einteilung der Hyperlipoproteinaemien

Bei fehlendem Nachweis anderer Grunderkrankungen oder Noxen wie z. B. Diabetes mellitus, Überernährung, Gicht und Alkoholismus nimmt man eine primäre Hyperlipoproteinaemie an, die ungefähr 50 % der Hyperlipoproteinaemien ausmachen.

Als ursächlich für die primäre Hyperlipoproteinaemie wird ein Defekt im Bereich von Bildung und Katabolisierung der Lipoproteine angesehen (23) .

Da ein endgültiger Nachweis der genetischen primären oder erworbenen Anlagen noch nicht möglich ist, wird im allgemeinen die Bezeichnung "familiär" verwendet.

Die sekundären Hyperlipoproteinaemien sind bei verschiedenen organischen Erkrankungen je nach Dauer und Ausmaß dieser Grunderkrankungen anzutreffen.

Obligat wird eine sekundäre Hyperlipoproteinaemie durch eine diabetische Ketoazidose, eine Hypothyreose (3) , sowie eine primäre biliäre Leberzirrhose (3, 104) ausgelöst. Häufig besteht bei akuter Pankreatitis (3) , akuter Hepatitis (3, 104) , Alkoholabusus (66) , Cholestase, Diabetes mellitus (68) , Glykogenose (90) , Hyperurikaemie, nephrotischem Syndrom (3, 23) , Niereninsuffizienz (89) , Einnahme von Ovulationshemmern (109) und bei der Schwangerschaft (3) eine sekundäre Hyperlipoproteinaemie.

Gelegentlich wird eine Hyperlipoproteinaemie auch bei Analbuminaemie (115) Anorexia nervosa (51) , Autoimmunhyperlipoproteinaemie (4) , essentieller Hypertonie (99) , Applikation von

Glucocortikoiden, Hypopituitarismus (110), idiopathischer Hypercalcaemie (100), Infektionen, manisch-depressivem Syndrom, Mongolismus (100).

Muskel-Gelenkerkrankungen (27), Porphyrie (108), Stress (77) und unter Thiazidmedikation beobachtet (95).

Auch die sekundäre Hyperlipoproteinaemie als zusätzlicher Arteriosklerose-Risikofaktor kann die Prognose der Grunderkrankung weiter verschlechtern, z.B. beim nephrotischen Syndrom (18).

2. 3. Metabolismus und Pathophysiologie der Blutlipide

Unter Normalbedingungen werden die mit der Nahrung aufgenommenen Triglyceride nach teilweiser Hydrolyse im Darm resorbiert und umgeben von Phospholipiden, Cholesterin und Protein (Apolipoprotein A, B, C) als hydrophiler Lipoproteinkomplex in Form sogenannter Chylomikronen in der Lymphe transportiert.

Unter Umgehung der Leber gelangen die exogenen Triglyceride in das Kapillargebiet verschiedener Gewebe, wo sie mittels einer im Kapillarendothel lokalisierten Lipoproteinlipase zu freien Fettsäuren und Triglyceriden hydrolisiert werden (65).

Die energiereichen freien Fettsäuren, die im Blut an Albumin gebunden transportiert werden, gelangen schnell in die Zelle (Halbwertszeit im Plasma etwa 2 Min.), in der sie als rasch verfügbare Energiequelle fungieren. Intrazellulär - besonders im Fettgewebe - können die nicht zur Energiebereitstellung benötigten freien Fettsäuren mit Alpha-Glycerophosphat verestert und als Triglyceride gespeichert werden.

Fett wird aus dem Fettgewebe in Form freier Fettsäuren freigesetzt und in unverestertem Zustand an Albumin gebunden im Plasma transportiert.

Die normale Plasma-FFS-Konzentration beträgt 8 - 20 mg % (83). Etwa 40 % der totalen Umsatzrate der freien Fettsäuren werden von der Leber aufgenommen, wobei die aufgenommene Menge direkt proportional der Konzentration der freien Fettsäuren in dem die Leber durchströmenden Blut ist (39).

Ein massives Überangebot an freien Fettsäuren kann hier zu pathogenetischen Einbaustörungen - nämlich zur Entwicklung einer Fettleber - führen wie intrauterin bei Tieren nachge-

wiesen werden konnte (6).

In der Leber wird ein Teil der freien Fettsäuren mit Alpha-Glycerophosphat zu Triglyzeriden verestert, von denen etwa die Hälfte als hydrophile Komplexe in Form von Lipoproteinen sehr niedriger Dichte (VLDL) ans Blut abgegeben wird nach Transport durch das endoplasmatische Retikulum und den Extrazellulärraum. Der größere Teil der freien Fettsäuren wird zu Ketokörpern bzw. zu CO_2 exodiert.

Unter normalen Stoffwechselbedingungen besteht eine positive Korrelation zwischen der Konzentration der freien Fettsäuren im Plasma und der Plasma-Triglyzerid-Fettsäuren-Veresterungsrate bzw. der endogenen Plasma-Triglyzerid-Bildungsrate (72 , 85).

Nach Schätzungen stellen die freien Fettsäuren etwa 25 - 50 % der erforderlichen Energie im menschlichen Körper bereit (65).

Die entscheidende Rolle bei der Regulierung des Fettstoffwechsels spielt Insulin. Nach Insulingabe ist eine Senkung der im Plasma zirkulierenden freien Fettsäuren zu beachten (72).

Insulin hemmt die Freisetzung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe und fördert bei genügend vorhandener Glucose die Lipogenese und die Synthese von Glycerid-Glycerin.

Über den Hexose-Monophosphat-Shunt wird die Oxidation von Glucose zu CO_2 erhöht (65).

Einerseits kann Insulin die Aufnahme von Glucose in Fettgewebszellen fördern und andererseits durch Hemmung der Aktivität der hormonempfindlichen Lipase, die innerhalb der Fettgewebszellen für die Lipolyse verantwortlich ist, die Freisetzung

von freien Fettsäuren und Glycerin aus dem Fettgewebe reduzieren. Glucose und Insulin stimulieren die Synthese der Lipoproteinlipase (Clearing-factor lipase) (65), die in der Wand der Blutkapillaren lokalisiert ist.

Die Hydrolyse der Triglyzeride durch die Lipoproteinlipase ist die Voraussetzung für die Aufnahme der Triglyzerid-Fettsäuren in extrahepatische Gewebe.

Im Hungerzustand und bei Diabetes mellitus ist die Lipoproteinlipase-Aktivität gering (38). Nach Heparin-Injektion wird Lipoproteinlipase , die sonst nur in geringen Mengen im Blut vorhanden ist - von bestimmten Geweben (Herz, Fettgewebe, Milz, Lunge, Nierenmark, Aorta, Zwerchfell, lactierende Milchdrüse) in den Kreislauf freigesetzt und führt zur Klärung einer Lipaemie.

Aktiviert wird die Lipoproteinlipase durch bestimmte Polypeptide des HDL - Apoproteins oder VLDL-Apoproteins (65).

Die Triglyzeridspeicher - es lassen sich mehrere FFS-Pools und Triglyzerid-Pools im Fettgewebe annehmen - unterliegen einer ständigen Lipolyse (Hydrolyse) und Wiederveresterung, wobei Insulin durch Hemmung der hormonsensitiven Lipase einen antilipolytischen Effekt ausübt (16).

Andere Hormone, z. B. ACTH, Alpha- und Beta-Melanocyten stimulierende Hormone (MSH), Thyreoidea stimulierende Hormone (TSH), Wachstumshormon, Vasopressin , Adrenalin, Noradrenalin und Glukagon wirken lipolytisch.

Für einen optimalen Effekt benötigen die meisten der lipolytischen Prozesse die Anwesenheit von Glucocortikoiden und Schilddrüsenhormonen. Menschliches Fettgewebe reagiert wenig auf die meisten der lipolytischen Hormone mit Ausnahme der Katecholamine. Der hauptsächliche lipolytische Stimulus des Fettgewebes ist unter physiologischen Bedingungen das durch sympathische Aktivität freigesetzte Noradrenalin (65).

Eine positive lineare Korrelation zwischen der Konzentration der freien Fettsäuren im arteriellen Plasma und der endogenen Plasma-Triglyzeridbildungsrate besteht physiologischerweise nicht unter Wirkung von Katecholaminen (87) und unter pathophysiologischen Bedingungen nicht bei Leberzirrhose (86), Hyperthyreose (85) und beim dekompenzierten Diabetes mellitus (82), was unter anderem zur Hyperlipoproteinaemie führen kann.

Durch die Erniedrigung der Konzentration und Umsatzrate der Plasma-FFS beeinflusst Insulin bei stoffwechselgesunden Personen die Veresterungsrate der freien Fettsäuren des Plasma zu Plasma-Triglyzeriden in der Leber mittelbar.

Bei Insulinmangel kommt es nach einer kurzen Periode verstärkter endogener Triglyzerid-Produktion, bedingt durch einen verringerten Abtransport aus dem Blut (82), allmählich zu einem Absinken der Triglyzerid-Produktion und Verringerung der Triglyzerid-Utilisation. Die Abnahme der Triglyzerid-Produktion ist möglicherweise auf die gleichzeitig verminderte Proteinsynthese in der Leber zurückzuführen (83).

Nach intravenöser Infusion von Glucose (15) konnte eine verminderte Konzentration der Umsatzrate der freien Fettsäuren, sowie eine Abnahme der Veresterungsrate der FFS

des Plasmas zu Plasma-Triglyzeriden mit folgender Abnahme der Triglyzerid-Konzentration gemessen werden (38).

Übereinstimmend damit waren bei Alkoholprovokation und unter Kohlenhydratbelastungen bei Adipösen und Normalpersonen Lipiderhöhungen nicht reproduzierbar. (28, 88)

Wie von zahlreichen Untersuchern nachgewiesen werden konnte, wird der Cholesterinspiegel im Plasma durch Zufuhr von Fett mit einem hohen Anteil angesättigten Fettsäuren erhöht, während natürlich vorkommende Öle mit hohem Anteil ungesättigter Fettsäuren den Plasma-Cholesterinspiegel senken (112).

Durch Zuführung von Cholesterin kann eine Atheromatose induziert werden, wie im Tierversuch an Kaninchen, Schweinen und Affen nachgewiesen werden konnte (60). Eine Erhöhung des mit der Nahrung zugeführten Cholesterins um 100 mg verursacht eine Erhöhung des Serum-Cholesterinspiegels um 5 mg % (107).

Der größte Teil des im Körper enthaltenen Cholesterins - ungefähr 1 g täglich - entsteht durch Synthese, nur ein kleiner Teil stammt aus der aufgenommenen Nahrung. Beim Menschen findet die Cholesterinsynthese vorwiegend im Intestinum in den Mitochondrien und im Zytoplasma der Zellen schrittweise statt, wobei Acetyl- Coenzym A die Kohlenstoffatome liefert. An zweiter Stelle steht die Synthese in der Leber, in der Cholesterin in VLDL und zuletzt in LDL-Lipoproteine eingebaut wird.

Gallensäuren hemmen die Cholesterinsynthese im Intestinum (65).

Das mit der Nahrung aufgenommene Cholesterin wird im Darm resorbiert und mit anderen Lipiden in Chylomikronen und VLDL inkorporiert. 80 bis 90 % des in der Lymphe transportierten Cholesterins liegt in mit langkettigen Fettsäuren veresterter Form vor, die Veresterung findet in der Darmmukosa statt.

Der höchste Anteil des Cholesterins wird in der LDL (β -Lipoproteinfraktion) gefunden. Ungefähr die Hälfte des Cholesterins wird nach Abbau zu Gallensäuren mit dem Stuhl ausgeschieden, wobei ein Teil der Gallensäuren wieder in den Pfortaderkreislauf resorbiert wird und nach Aufnahme durch die Leber erneut mit der Galle ausgeschieden wird (enterohepatischer Kreislauf).

Daneben wird Cholesterin in Form von Steroiden ausgeschieden.

Da die Arteriosklerose bzw. ihre atheromatöse Form durch Ablagerung von Cholesterinestern und anderen Lipiden im Bindegewebe der Arterienwände charakterisiert ist, ist es verständlich, daß eine Hyperlipoproteinaemie atheromatöse (arteriosklerotische) Gefäßprozesse beschleunigt oder auslöst :

Erkrankungen , bei denen über einen längeren Zeitraum erhöhte Werte an Lipoproteiden niedriger und sehr niedriger Dichte im Blut vorkommen (z.B. Diabetes mellitus, nephrotisches Syndrom, Hypothyreoidismus u. a.) sind oft von einer frühzeitigen oder besonders schweren Atheromatose von Aorta und großen Gefäßen begleitet.

Zahlreiche Studien wiesen dabei das höchste Risiko für eine coronare Herzerkrankung bei mit Erhöhung der Cholesterinwerte einhergehenden Fettstoffwechselstörungen auf.

Eine vom Cholesterin unabhängige signifikante Korrelation zwischen Triglyzerid-Ausgangswerten und Morbidität an Herzinfarkt konnte durch Nüchternblutuntersuchungen in einer skandinavischen Studie an 3168 Männern in den Altersgruppen unter 60 Jahren über einen Zeitraum von 9 Jahren aufgewiesen werden (11). Das Arteriskleroserisiko wird sowohl bei Hyperlipoproteinaemie mit Erhöhung der β -Lipoproteinfraktion LDL als auch bei Hyperlipoproteinaemien mit Erhöhung der Prae- β -Lipoproteine VLDL in der internationalen Literatur als hoch angegeben.

Bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit und apoplektischem Insult wird am häufigsten eine mit Erhöhung der VLDL oder prä- β -Lipoproteine - also Vermehrung der Triglyzeride - einhergehende Hyperlipoproteinaemie festgestellt.

Die Leber nimmt im Metabolismus der Blutlipide eine zentrale Stellung ein. Viele Untersucher weisen auf die Bedeutung der Leber, insbesondere im Rahmen der Fettlebererkrankung bei Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinaemie als ebenfalls isolierten Risikofaktor hin, da hier primäre Defekte für nachfolgende metabolische Entgleisungen liegen können (32, 78, 86).

Andererseits wird die Leber im Gefolge von Diabetes mellitus, Adipositas und Hyperlipoproteinaemie als Fettleber geschädigt mit Einlagerung von Triglyzeriden in die Leberzelle, wobei der Anteil des Fettes am Organgewicht 40 - 50 % beträgt, während bei der normalen Leber die Fette nur bis 5 % des Gesamtgewichtes ausmachen (24). Zusätzliche Noxen wie Alkohol, Tetracyclin,

Orotsäure, bestimmte hepatotoxische Medikamente, Eiweißmangel und kohlenhydratreiche Ernährung können sich als weitere schädigende Faktoren addieren (24, 32, 78).

Wollenweber und Mitarbeiter (118) konnten bei 42,5 % ihrer Patienten mit Hyperlipoproteinaemie Typ IV und 28,5 % der Patienten mit Hyperlipoproteinaemie Typ II eine leichte bis mäßige Erhöhung von Bilirubin bzw. alkalischer Phosphatase und/oder SGOT und SGPT feststellen. Die klinische Verdachtsdiagnose Fettleber, die andere Autoren in 43 % vermuteten (24) stellten sie bei 25,4 % der Hyperlipoproteinaemie-Patienten.

Wie oben erwähnt, übt Insulin im Fettstoffwechsel eine Steuerfunktion aus. Erwartungsgemäss sind bei Störungen der Insulinproduktion sekundär Störungen im Fettstoffwechsel und bei Defekten im Fettstoffwechsel Glucosetoleranzstörungen zu erwarten. In der Literatur wird die Häufigkeit einer Glucosetoleranzstörung abhängig vom Typ der Hyperlipoproteinaemie bei 40 - 65 % der Fälle nachgewiesen, die in der Regel mit einem Hyperinsulinismus einhergehen (31). Diese Aussage konnten andere Autoren (118) bestätigen, die unter 500 Patienten mit Hyperlipoproteinaemie bei Typ IV in 47,5 % eine sicher gestörte Glucosetoleranz und in weiteren 20 % den zusätzlichen Verdacht auf eine Glucosetoleranzstörung diagnostizierten.

13 % aller 500 Hyperlipoproteinaemie-Fälle hatten einen manifesten Diabetes mellitus, 31,6 % eine Glucosetoleranzstörung. Eine deutliche positive Korrelation mit $p < 0,01$ konnte sowohl für die Typ IV-Patienten als auch für die Gesamtgruppe zwischen Blutzucker und Serum-Triglyzeridspiegel gesichert werden.

Andere Untersuchungen ergaben eine positive Korrelation zwischen Insulinsekretion und Triglyzeridspiegel, was für eine relative Insulinunterempfindlichkeit gegenüber endogenem Insulin spricht (33). Auch die Wirksamkeit von exogenem Insulin auf den Blutzuckerspiegel soll bei erhöhten Serum-Triglyzeriden herabgesetzt sein (13).

Beim Vorkommen eines Diabetes mellitus kann der Ausschluß einer sekundären Ursache der Hyperlipoproteinaemie Schwierigkeiten bereiten. Einerseits liegt beim Diabetes mellitus häufig eine sekundäre Hyperlipoproteinaemie vor, andererseits sind einige Formen der Hyperlipoproteinaemie, die später besprochen werden, häufig mit einer Glucosetoleranzstörung assoziiert (25) und ausserdem können sowohl eine primäre Hyperlipoproteinaemie als auch ein Diabetes mellitus gleichzeitig bei demselben Patienten auftreten.

Im allgemeinen ist eine primäre Hyperlipoproteinaemie mit sekundärer diabetischer Stoffwechsellage anzunehmen, wenn erstens nur eine mässig ausgeprägte Kohlenhydratstoffwechselstörung bei gleichzeitig stark erhöhten Lipidwerten festgestellt wird, zweitens nach Lipidsenkung die Glucoseintoleranz nicht mehr festgestellt werden kann und drittens nach Ausschluß aller anderen sekundären Hyperlipoproteinaemie-Ursachen durch Familienuntersuchungen und Lipoprotein-Elektrophorese eine primäre Hyperlipoproteinaemie gesichert ist.

Die primäre Hyperlipoproteinaemie ist viel häufiger mit einem Diabetes mellitus verknüpft als ein Diabetes mellitus mit einer sekundären Hyperlipoproteinaemie.

In der Regel wird bei der sekundären Hyperlipoproteinaemie eine dekompensierte diabetische Stoffwechsellage eventuell

mit Ketose vorgefunden, während bei der primären Form die Ketose auch bei erheblicher Blutzuckererhöhung meist gering ist (56).

Gelegentlich kann trotz manifestem Diabetes mellitus eine Insulinzufuhr kontraindiziert sein, zu einem wegen der oben angeführten herabgesetzten Wirksamkeit des Insulin auf den Blutzuckerspiegel, zum anderen, weil sogar Erhöhungen der Triglyzeridspiegel unter Insulinzufuhr beobachtet wurden (7).

Anstelle der diabetischen Mikroangiopathie sind vermehrt Gefäßkomplikationen als Folge frühzeitiger Arteriosklerose beschrieben worden.

Schliesslich findet sich bei Diabetikern mit Kimmelstiel-Wilson-Syndrom eine mässige Hyperlipoproteinaemie, die z.T. sekundär durch die Proteinurie bedingt ist.

Durch optimale Diabetes-Einstellung wird die sekundäre Hyperlipoproteinaemie im Gegensatz zur primären Hyperlipoproteinaemie mit Diabetes mellitus normalisiert, wobei bereits oft nach 6 - 8 Stunden eine Senkung der erhöhten Lipide festgestellt werden kann (68).

Tritt bei optimal eingestelltem Diabetes mellitus auch nach Tagen keine Senkung der erhöhten Lipoproteinanteile auf, so kann mit Sicherheit auf eine Diabetes unabhängige primäre Hyperlipoproteinaemie geschlossen werden.

Schwierig kann die Beurteilung sein, ob eine Hyperurikaemie eine begleitende Störung bei der primären Hyperlipoproteinaemie oder die Hyperlipoproteinaemie sekundär zur Hyperurikaemie ist.

Bei Patienten mit primärer Gicht finden sich in etwa 56 % der Fälle (67) leicht erhöhte Serum-Cholesterin- und Triglyzeridwerte, vorwiegend bedingt durch eine Vermehrung der Prae- β -Lipoproteine.

Besteht neben der Hyperurikaemie eine ausgeprägte Hyperlipoproteinaemie, so handelt es sich meist um eine primäre Hyperlipoproteinaemie vom Typ IV oder II mit sekundärer Hyperurikaemie.

Berkowitz (5) fand in einer Langzeitstudie mit Clofibrat über 6 - 8 Jahre an 50 Patienten mit Hyperlipoproteinaemie bei 60 % der Patienten eine Hyperurikaemie über 6,5 mg % : 31 der 50 Patienten wiesen zu Beginn der Therapie einen erhöhten Harnsäurespiegel, 34 eine gestörte Glucosetoleranz auf.

Andere Untersucher (28, 31) gaben die Häufigkeit einer Hyperurikaemie mit einem geringeren Prozentsatz bei 40 % aller familiären Typ IV Hyperlipoproteinaemien an.

Korrelationsberechnungen ergaben (118) , daß vor allem Patienten mit Hyperlipoproteinaemie Typ IV statistisch signifikant häufiger übergewichtig sind, höhere Harnsäurewerte haben, reichlicher Alkohol trinken und öfter pathologische Leberfunktionsproben aufweisen als Kontrollen.

In der Basler-Studie an 6400 Berufstätigen (116) wurden bei 39 % von 277 Männern mit aortographisch gesichertem Gliedmaßenarterienverschluß eine Hyperlipoproteinaemie mit Erhöhung der β -Lipoproteide festgestellt gegenüber 17,5 % bei Arteriengesunden.

Die Cholesterinwerte waren in beiden Gruppen ungefähr gleich, so daß bei den Patienten mit arterieller Verschußkrankung Triglyzeriderhöhungen entsprechend der Hyperlipoproteinaemie Typ IV angenommen werden müssen.

Eine Hypertonie war bei 19,5 % ebenfalls signifikant häufiger als bei der arteriengesunden Kontrollgruppe mit 12 % .

In mehreren deutschen Untersuchungen konnte ebenfalls ein Überwiegen der peripheren arteriellen Verschußkrankheit bei Hyperlipoproteinaemie Typ IV gegenüber Typ II beobachtet werden (53, 59, 91).

In einer Untersuchung an insgesamt 147 Patienten mit peripherer arterieller Verschußkrankheit stellte sich bei 23,8 % der 20 bis 39 jährigen männlichen Patienten eine Hyperlipoproteinaemie heraus, die sich zu 15,2 % auf Typ IV und zu 8,7 % auf Typ II verteilte.

Bei den 40 - 69 jährigen Patienten mit peripherer arterieller Verschußkrankheit konnte sogar in 41,9 % eine Hyperlipoproteinaemie analysiert werden und zwar in 25 % vom Typ IV und in 16,9 % vom Typ II (199).

Gemäß der Basler-Studie (116) zur Epidemiologie der Arteriosklerose wird bei der Pathogenese der Arteriosklerose die Adipositas selbst nicht mehr als Risikofaktor gezählt, sondern lediglich die arterielle Hypertension, Nikotinabusus, Stoffwechselstörungen, z. B. latenter oder manifester Diabetes, Hyperurikaemie und Hyperlipoproteinaemie, sowie mit Vorbehalt psychischer Stress und fragliche Infekte.

Unter den Fettstoffwechselstörungen sind besonders die mit Erhöhung der Serum-Cholesterinwerte einhergehenden Hyperlipoproteinaemie-Typen als gesicherter Risikofaktor bei der Entstehung arteriosklerotischer Gefäßerkrankungen anzusehen. Eine positive Korrelation zwischen Cholesterin-Ausgangswert und insbesondere Auftreten von coronaren Herzerkrankungen ist gesichert. In zahlreichen Studien konnte bei gleichzeitigem Auftreten mehrerer Risikofaktoren ein potenzierender Effekt bei der Pathogenese degenerativer Gefäßerkrankungen nachgewiesen werden.

Für die Prognose arteriosklerotischer Erkrankungen ist die Elimination jedes einzelnen Risikofaktors von wesentlicher Bedeutung.

2.4. Häufigkeit der Hyperlipoproteinaemien

Die Häufigkeit der Hyperlipoproteinaemien in Westeuropa wurde auf dem 3. Arteriosklerose-Symposium in Berlin 1973 mit 10 - 20 % angegeben, einige Untersucher (52) vermuten sogar ein Vorkommen der Hyperlipoproteinaemie unter 20 - 25 % der Normalbevölkerung westlicher Länder.

Noch höher ist das Auftreten von Hyperlipoproteinaemie bei stationär behandelten Patienten. So konnten Schlierf und Mitarbeiter 1971 (94) unter 561 unausgewählten konsekutiven Klinikaufenthalten in 28 % eine Hyperlipoproteinaemie feststellen, hingegen nur bei 16 % einen Diabetes mellitus.

Aufgrund klinischer Testungen waren bei 20 - 46 % der 1700 unausgesuchten Patienten der Ulmer Universitätsklinik (53) Lipiderhöhungen festgestellt worden, wobei nach Nüchternblutabnahme 46 % der männlichen und 42 % der weiblichen Patienten eine Hypertriglyzeridaemie aufwiesen (obere Normgrenze 150 mg) , 20 % der männlichen und 24 % der weiblichen Probanden hatten eine Hypercholesterinaemie (obere Normgrenze 240 mg %) .

Von denselben Normwerten ausgehend wurden in einer amerikanischen Studie (120) bei 1000 gesunden Personen eine Hypercholesterinaemie unter 19 % der männlichen und 22 % der weiblichen , sowie eine Hypertriglyzeridaemie unter 30 % der männlichen und 19 % der weiblichen Untersuchten festgestellt.

In einer deutschen Studie an 391 unausgesuchten stationären Patienten wurden ^{bei} 29 % der männlichen und 26 % der weiblichen

Patienten erhöhte Cholesterin- und/oder Triglyzeridwerte nachgewiesen (94).

Unter Zugrundelegung höherer Normwerte lagen in einer weiteren Untersuchung (50) an 350 gefäßgesunden männlichen und weiblichen Patienten in etwa 12 % eine Hypercholesterinaemie und in 20 % eine Hypertriglyzeridaemie vor. Wollenweber und Mitarbeiter (119) stellten bei 33 % von 112 Patienten mit arterieller Verschußkrankheit eine HLP fest.

Auf der Suche nach Glucosetoleranzstörungen und Fettstoffwechselstörungen bei Infarktkranken und Patienten mit Angina pectoris-Syndrom waren bis zu 75 % Hyperlipoproteinaemien und zwischen 40 und 50 % latente oder manifeste Diabetesfälle nachweisbar (48).

2.5. Typendifferenzierung der HLP unter Berücksichtigung bisheriger therapeutischer Maßnahmen

Nach Fredrickson und Mitarbeitern werden aufgrund des unterschiedlichen Verhaltens der Lipoproteine bei der elektrophoretischen Trennung sechs verschiedene Lipoproteinmuster oder Hyperlipoproteinaemien differenziert.

Typ I ist charakterisiert durch langes Verweilen der Chylomikronen in der Zirkulation, was zu enorm hohen Chylomikronwerten im Plasma führt. Die Hyperchylomikronaemie ist auch durch einen genetisch bedingten Lipoproteinlipasemangel bedingt. Ein rezessiver Erbgang wird diskutiert (23). Die Prae- β -Lipoproteine können erhöht sein, die Alpha- und β -Lipoproteine sind vermindert. Die lipolytische Aktivität, die durch intravenöse Gabe von Heparin ausgelöst werden kann (Post-Heparin-lipolytische Aktivität = PHLA) ist deutlich vermindert. Durch Fettinduktion kommt es zur Überschwemmung des Blutes mit Chylomikronen.

Korrigiert werden kann die Hyperchylomikronaemie durch Reduktion der diätetisch zugeführten Fettmenge. Allerdings können kohlenhydratreiche Diäten durch Synthese in der Leber zu einer Erhöhung der Prae- β -Lipoproteine im Plasma führen. Ein Zusammenhang mit der Entstehung der Arteriosklerose konnte nicht nachgewiesen werden.

Diese Lipidstoffwechselstörung ist eine Erkrankung des Kindesalters und wird gewöhnlich vor dem 10. Lebensjahr diagnostiziert. Die klinischen Symptome sind Hepatosplenomegalie, eruptive Xanthome, schwere abdominelle Koliken (28, 55, 77) und Augenhintergrundveränderungen im Sinne einer Lipaemie retinalis.

Differentialdiagnostisch ist eine Abklärung gegenüber der sekundären Hyperlipoproteinaemie bei Diabetes mellitus und bei Proteinverschiebungen zu nennen (55).

Die Therapie der Wahl ist eine weitgehende Reduktion des Fettes in der Nahrung. Fett sollte in Form industriell hergestellter mittelkettiger fettsäurehaltiger Triglyzeride erfolgen, die nicht in die Chylomikronen eingebaut werden, sondern direkt der Leber angeboten werden, in der sie zu C_2 -Bruchstücken abgebaut werden (42). Etwa 6,5 g Linolsäure (Polyenfettsäure) sollte zugesetzt werden (122).

Typ II Hyperlipoproteinaemie (Hyperbeta-Lipoproteinaemie, Hypercholesterinaemie) ist charakterisiert durch eine Hyperbeta-Lipoproteinaemie, die mit vermehrtem Gesamt-Cholesterin im Plasma assoziiert ist.

Bei alleiniger Erhöhung der Beta-Lipoproteine spricht man vom Typ II a, bei dem eine homozygote Form mit genetisch bedingter exzessiver Cholesterinerhöhung auf Werte über 600 mg % beschrieben wird und eine häufigere heterozygote Form mit Erhöhung der Beta-Lipoproteine auf Werte zwischen 300 bis 600 mg % (23).

Beide sind mit dem wohl größten Arteriosklerose-Risiko mit hohem Infarktrisiko verbunden (46, 62). Strenge diätetische Maßnahmen mit Reduktion überhöhten Körpergewichts, Einschränkung der Cholesterinzufuhr durch Reduktion tierischer Fette und Zufuhr ungesättigter Fettsäuren sind erforderlich. Als Langzeitdiät werden 20 bis 30 Kal. % Proteine, 40 - 50 Kal. % Kohlenhydrate und 30 bis 35 Kal. % Fett unter Weglassen der Streichfette empfohlen (42, 62).

Bei der homozygoten Form wird von Fredrickson und anderen eine Kombination der Diät mit Cholestyramin und Nikotinsäurederivaten empfohlen (63). Seit 1955 sind gute Therapieerfolge mit Sitosterin, das erst jetzt in grösserem Umfang hergestellt wird, erzielt worden (105). Nebenwirkungen sind nicht bekannt.

Dagegen sind zahlreiche Nebenwirkungen bei der Anwendung des bisher bei sehr hohen Cholesterinwerten in die Behandlung eingesetzten, im Darm nicht resorbierbaren Kunstharzanionenaustauschers Cholestyramin beschrieben worden:

Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und auch Malabsorption. Zusätzlich müssen fettlösliche Vitamine zugeführt werden. Die Dosis von gleichzeitig gegebenen Antikoagulantien, Thyroxin und Digitoxin muß erhöht werden infolge ihrer Bindung an Cholestyramin.

Als Wirkungsmechanismus wird eine bei reaktiver Cholesterinsynthese in der Leber vermehrte Umwandlung von Cholesterin zu Gallensäuren mit folgendem Abfall des Serum-Cholesterinspiegels angenommen (35).

Besteht neben der Hyper- β -Lipoproteinaemie eine geringe bis mässige Erhöhung der Prä- β -Lipoproteine mit erhöhten Plasma-Triglyzeridwerten so liegt ein Typ II b vor.

Auch hier wird ein genetischer Defekt mit verminderter Elimination der β -Lipoproteine (LDL) aus dem Kreislauf angenommen. Es ist nicht ganz klar, ob allen familiären Formen von Hyperlipoproteinaemie Typ II der gleiche genetische Defekt zu Grunde liegt (28, 29).

Der Typ II a wird bereits häufig im Kindesalter bzw. beim Jugendlichen klinisch manifest, beim Typ II b gelingt der Nachweis am ehesten zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, wobei hier gleichzeitig häufig Kombinationen mit Hyperurikaemie, Diabetes mellitus und Adipositas auftreten (25).

Äußere charakteristische Merkmale dieser Hyperlipoproteinaemie sind tendinöse Xanthome an Strecksehnen der Hände, z.B. an der Achillessehne, frühzeitige manifeste Coronarsklerose im 3. oder 4. Lebensjahrzehnt, Arcus lipoides corneae im jugendlichen Alter.

Eine familiäre Hyperlipoproteinaemie kann bereits bei der Geburt aus dem Nabelschnurblut Neugeborener diagnostiziert werden, die Häufigkeit dieser Stoffwechselstörungen wird mit 1-2 % angenommen (26, 29).

Beim Typ II b wird therapeutisch eine Einschränkung der Kohlenhydrate bis zur Erreichung des Idealgewichtes empfohlen, Einschränkung des Nahrungscholesterins durch Vermeidung tierischer Fette und Zufuhr polyenfettsäurereicher Öle (22, 41, 42).

Medikamentös haben sich Nikotinsäurederivate und Sitosterin bewährt, gelegentlich auch Clofibrate. Als enttäuschend in der medikamentösen Therapie erwies sich EPL (essentielle Phospholipide), das nur bei intravenöser, nicht aber bei per oraler Applikation zu einer Senkung überhöhter Cholesterinwerte führt (75).

Wie in 2 voneinander unabhängigen Studien kürzlich nachgewiesen werden konnte (50, 56), hat neu entwickeltes hochgereinigtes D-Thyroxin ohne kardiogene oder hyperkalorische Nebenwirkungen bei einer Dosierung von 4-8 mg täglich eine gute cholesterinsenkende Wirkung um 17 - 18 % beim Typ II a und um 12 - 13 % beim Typ II b der Hyperlipoproteinaemie durch Beschleunigung des Cholesterinabbaus.

Typ III Hyperlipoproteinaemie (Broad Band Hyperlipoproteinaemie),
Die Diagnose kann nur mit Hilfe einer Ultrazentrifuge gestellt werden, wobei man das sogenannte flotierende β -Lipoprotein im Dichtebereich der Chylomikronen und Prae- β -Lipoproteine unter 1.006 findet, das bei der Lipid-Elektrophorese im Feld der β -Lipoproteine wandert.

Neuerdings hat sich ein immunologisches Verfahren zum Nachweis der β -VLDL bewährt, das den Einsatz der Ultrazentrifuge entbehrlich macht (102).

Ursächlich wird eine rezessiv vererbte Form von Lipoproteintransportstörung angenommen, die zu frühzeitiger coronarer und peripherer Arteriosklerose praedisponiert. Pathognomonisch sind gelbliche Ablagerungen in den Fäten der Handinnenflächen, sowie an Stellen, an denen Ringe getragen werden, tendinöse und tumoröse Xanthome, periorbitale Xanthelasmae und ein Arcus lipoides corneae. Etwa 40 % der Patienten weisen eine pathologische Glucosetoleranzstörung auf (25).

Die diätetischen und pharmakotherapeutischen Maßnahmen entsprechen dem Typ II b, so daß eine genaue Diagnose hier lediglich

von akademischen Interesse ist (63). Das Risiko frühzeitiger degenerativer Gefäßerkrankungen entspricht etwa dem Typ II b. Im allgemeinen kann eine HLP Typ III erst nach dem 20. Lebensjahr festgestellt werden.

Typ IV Hyperlipoproteinaemie (Hypertriglyzeridaemie)

geht mit einer Erhöhung der Prae- β -Lipoproteine einher (3). Die beobachtete Triglyzeriderhöhung ist vor allem endogen kohlenhydratinduziert bedingt (25).

Die Plasma-Triglyzeride sind mässig bis stark erhöht, das Plasma-Cholesterin ist normal oder erhöht. Bei der Lipoprotein-Elektrophorese besteht eine Vermehrung der Prae- β -Lipoproteine, die α - Lipoproteine sind normal oder vermindert. Chylomikronen sind abwesend (23, 28, 69, 25). Bei der Mehrzahl der Fälle kann eine pathologische Glucosetoleranz festgestellt werden (25). Zum Nachweis der familiären Hyperlipoproteinaemie Typ IV sind Familienuntersuchungen notwendig. Im allgemeinen wird diese Stoffwechselstörung erst beim Erwachsenen diagnostiziert.

Die familiäre Form wird autosomal dominant mit verzögerter Extraktion vererbt. Die Hyper-Prae- β -Lipoproteinaemie beruht entweder auf einem verzögerten Abbau im Plasma oder auf einer vermehrten Bildung in der Leber (55, 78).

Differentialdiagnostisch sollten Diabetes mellitus, Pankreatitis, Alkoholismus, Zieve-Syndrom, Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, Myelom, Kryoglobulinaemie, Verabreichung von Ovulationshemmern und eine idiopathische ^{Hyper-}Calcaemie ausgeschlossen werden (31, 73).

Klinisch sind auch hier Xanthome und Hepatosplenomegalie zu beobachten. Wie beim Typ II ist das Arteriosklerose-Risiko erheblich (11, 46, 48). Das Manifestationsalter liegt im Bereich zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr

Neben einer kohlenhydratbeschränkten, cholesterinarmen und kalorienreduzierten Diät können Clofibrat und Biguanide verabreicht werden, wenn durch die Diät allein keine ausreichende Senkung der erhöhten Lipidspiegel erreicht werden kann (22, 41, 42, 54, 69, 96, 108).

Während bei der sekundären Hyperlipoproteinaemie bei Diabetes mellitus eine Normalisierung des Zuckerstoffwechsels unter Einhaltung einer fettarmen Diabeteskost im Hinblick auf einen eventuell vorhandenen Lipoproteinlipasemangel und eventuell zusätzlicher Gabe von Biguaniden die Therapie der Wahl ist (43), steht bei der primären Hyperlipoproteinaemie mit begleitendem Diabetes mellitus die anzustrebende Senkung der erhöhten Blutfettwerte je nach Typ der Hyperlipoproteinaemie im Vordergrund der Behandlung. Die mit der Nahrung zugeführten Fette sollten reich an ungesättigten Fettsäuren sind zu Ungunsten von Cholesterin und gesättigten fettsäurehaltigen Fetten (81).

Demgegenüber liegen neuerdings auch Untersuchungen vor, aus denen eine gute lipidsenkende Wirkung der Biguanide auch bei Behandlung der primären Hyperlipoproteinaemie hervorgeht (56). So konnte in einer Studie an 19 Patienten - 15 mit Typ IV, 2 mit Typ II b und 2 mit Typ III der Hyperlipoproteinaemie - von denen 15 eine Glucose-toleranzstörung aufwiesen bei 20-wöchiger Gabe von Biguaniden eine Senkung des Serum-Cholesterins um 15 bis 68 % um durchschnittlich 39 mg/100 ml und der Neutralfette um 13 - 58 % um durchschnittlich 88 mg/100 ml bei gleichzeitigem Abfall der VLDL-Fraktion im Serum erzielt werden.

Die Befunde sprechen für eine direkte Einwirkung der Biguanide auf den Lipidstoffwechsel mit Senkung der Serumlipide auf die vorliegenden Hyperlipoproteinaemie-Formen vom Typ II b, III und IV, unabhängig von Einflüssen der Biguanide auf die Glucosetoleranz.

Typ V Hyperlipoproteinaemie

Ursächlich ist eine gemischte exogene und endogenbedingte Lipid-erhöhung anzunehmen: Chylomikronen und Præ- β -Lipoproteine sind im Plasma erhöht mit massiver Erhöhung des Plasma-Cholesterins (34, 23).

Die Post-Heparin-Lipolytische Aktivität (PHLA) ist erniedrigt oder normal (23).

Das klinische Manifestationsalter liegt vorwiegend im Erwachsenenalter jenseits des 40. Lebensjahres.

Ein autosomal dominanter Erbgang dieses seltenen Leidens wird angenommen , eventuell bedingt durch eine Transportstörung der Triglyzeride.

Klinisch treten abdominelle Koliken, eruptive Xanthome, retinale

Lipaemie und Hepatosplenomegalie auf.

Komplizierend werden bei Typ I und Typ V HLP rezidivierende Pankreatiden beobachtet, die letal ausgehen können.

Differentialdiagnostisch sind Diabetes mellitus, Pankreatitis, Alkoholismus, Hypothyreose und nephrotisches Syndrom abzugrenzen (31).

Die Glucosetoleranz ist oft pathologisch, häufig ist eine Assoziation mit Adipositas und Diabetes mellitus (24).

Das Arteriosklerose-Risiko ist nicht hoch.

Die Behandlung beschränkt sich zunächst auf Gewichtsreduktion und auf eine kohlenhydrat- und fettreduzierte Langzeitdiät wie bei Typ IV, sowie eventuell zusätzlicher Gabe von Clofibrat.

Weitaus am häufigsten wird eine Hyperlipoproteinaemie Typ IV (43 - 80 %) analysiert, gefolgt vom Typ II (10 - 52 %), selten Typ III (1-1,5 %), Typ I und V mit je unter 1,5 % (48, 94, 120).

In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, ob eine neue Kombination Clofibrat und einem Nikotinsäurederivat den Monosubstanzen bei der Behandlung der Hyperlipoproteinaemie überlegen ist.

III. Eigene Untersuchungen

In einer randomisierten Doppelblindstudie sollte geprüft werden, ob bei der Kombination der Substanzen Clofibrat und Inositolnicotinat ein Synergismus hinsicht der lipidsenkenden Wirkung nachzuweisen ist.

3.1. Material (Patientengut)

Von den insgesamt 55 zur Studie ausgesuchten Patienten mit Hyperlipoproteinaemie waren 80 % in der Altersgrenze zwischen 45 und 60 Jahren. Bei 33 Patienten (60 %) lag eine Hyperlipoproteinaemie Typ IV , bei 22 (45 %) eine Hyperlipoproteinaemie Typ II vor.

Bei den Männern überwog Typ IV, der in 26 Fällen lipidelektrophoretisch bestimmt wurde, 13 Männer hatten einen Typ II.

Bei den Frauen war die Hyperlipoproteinaemie Typ II mit 9 Fällen am häufigsten vertreten.

Demgegenüber wurde in einer amerikanischen Untersuchung bei Hyperlipoproteinaemie-Patienten ein Typ IV in 80 % und ein Typ II in 18 % bei Männern festgestellt, während bei Frauen die Typen II und IV mit 47 bzw. 49 % etwa gleich häufig vertreten waren (120). Ähnliche Befunde erhoben Wollenweber und Mitarbeiter (118) .

Das im Vergleich dazu stärkere Überwiegen der Hyperlipoproteinaemie Typ II bei den Männern unserer Studie mag in Relation zur Altersverteilung stehen oder durch die relativ kleine Fallzahl bedingt sein. Der jüngste Patient mit Hyperlipoproteinaemie Typ IV war 33 Jahre alt, der älteste 74 Jahre alt.

Der jüngste Patient mit Hyperlipoproteinaemie Typ II war 46 Jahre alt, älteste 80 Jahre alt.

Nur 3 der Patienten mit Hyperlipoproteinaemie Typ II waren unter 50 Jahre alt, zwischen den Hyperlipoproteinaemie Typ IV-Fällen fanden sich 4 Patienten, die das 50. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten.

Unter den 48 Patienten mit manifesten arteriosklerotischen Gefäßkrankheiten lag in 30 Fällen eine coronare Herzerkrankung vor, von denen bereits 14 einen Herzinfarkt durchgemacht hatten und zwar 8 Patienten mit Hyperlipoproteinaemie Typ IV, darunter 2 Frauen unter 66 Jahren und 6 Patienten mit Hyperlipoproteinaemie Typ II, darunter eine 66 jährige Frau.

Das Durchschnittsalter der männlichen Infarktpatienten mit Hyperlipoproteinaemie Typ II betrug 52,3 Jahre, bei Typ IV 62,5 Jahre, in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen, nach denen bei Manifestation eines Herzinfarktes bei Männern unter 50 Jahren eine Hyperlipoproteinaemie Typ II und bei höheren Altersgruppen der Typ IV dominiert (40, 48).

Von den anderen 17 Coronarkranken wiesen 13 eine HLP Typ IV und 4 eine HLP Typ II auf.

Eine periphere arterielle Verschußkrankheit bestand bei einem Patienten mit Hyperlipoproteinaemie Typ II, der sich deswegen bereits einer Bein-^{zwei}amputation unterziehen musste und bei Patienten mit HLP Typ IV, von denen in einem Fall eine arterielle Gefäßplastik durchgeführt wurde.

Einen cerebralen Insult hatten 2 Patienten mit HLP Typ IV, von denen einer auch bereits einen Herzinfarkt durchgemacht hatte, erlitten. Weitere 4 Patienten mit Hyperlipoproteinaemie Typ IV und 1 Patient mit HLP Typ II wiesen eine schwere Cerebralsklerose auf.

Lediglich bei 7 Patienten ergab sich kein Anhalt für eine arteriosklerotische Erkrankung.

Eine Aufschlüsselung des Patientengutes (Tabelle I) ergibt einen mit den Befunden anderer Autoren (24) korrespondierenden Prozentsatz von 43,63 % an Hepatopathien:

Eine Leberparenchymschädigung mit entweder erhöhten Serum-Transaminasenwerten, pathologischen Bromthaleintests oder histologisch gesicherter Diagnose stellten wir bei 24 Patienten fest, davon 20 x bei einer HLP Typ IV und 4 x bei einer HLP Typ II. Nur dreimal bestand gleichzeitig ein Alkoholismus (bei HLP Typ II), 14 x ein manifester oder latenter Diabetes mellitus, darunter 3 Fälle von Hyperlipoproteinaemie Typ II, 12 x eine Hyperurikaemie und zwar bei 10 Patienten mit HLP Typ IV und 2 mit Typ II.

Ein Übergewicht von mehr als 10 % ausgehend von einem Normgewicht = (cm Körpergrösse - 100) kg - 10 % konnte bei 39 Patienten ermittelt werden. 24 unserer Patienten mit Typ IV HLP (72,72 %) und 15 der Patienten mit HLP Typ II (68,18 %) waren übergewichtig, was einem annähernd gleich hohen Vorkommen der Adipositas bei den beiden Hyperlipoproteinaemie-Typen entspricht.

Auffallend war die zahlenmässig geringere Assoziation mit anderen Risikofaktoren bei Patienten mit Hyperlipoproteinaemie Typ II gegenüber Patienten mit HLP Typ IV (Tabelle I) .

Bei 14 Patienten bestand ein manifester bzw. ein labiler arterieller Hypertonus, der in 2 Fällen mit nur einem, in 12 Fällen mit mehreren Risikofaktoren vergesellschaftet war. Abgesehen von 2 Fällen wurde der Hypertonus nur bei Patienten mit Hyperlipoproteinaemie Typ IV gemessen, nämlich bei 36,36 % aller Patienten mit HLP Typ IV, gegenüber 9,99 % der Patienten mit HLP Typ II.

13 x war der Hochdruck mit diabetischer Stoffwechsellaage kombiniert, 9 x mit Hyperurikaemie.

33 Patienten (60 %) von denen bei 19 (57, 57 %) eine HLP Typ IV und bei 14 (63, 64 %) eine HLP Typ II analysiert worden war, hatten bei der Voruntersuchung einen Serum-Harnsäurespiegel von mehr als 6, 5 mg %.

In 21 Fällen war die Hyperurikaemie mit einem latenten oder manifesten Diabetes mellitus kombiniert:

in 13 Fällen bei HLP Typ IV, in 8 bei HLP Typ II.

In 22 Fällen - 7 Patienten mit HLP Typ IV und 2 mit HLP Typ II - war die Hyperurikaemie mit einer Adipositas assoziiert, die nach vielen epidemiologischen Untersuchungen als eine der Hauptursachen der Hyperlipoproteinaemie angesehen wird und in 12 Fällen mit einer Hepatopathie, darunter 2 HLP Typ II Fälle.

Übergewicht und Hyperurikaemie waren prozentual bei unserem Patientengut ungefähr gleichmässig beim HLP Typ II und Typ IV vertreten. Der Alkoholabusus überwog sogar bei Patienten mit HLP Typ II.

Übereinstimmend mit Wollenweber (118) konnten wir bei Patienten mit HLP Typ IV einen hohen Prozentsatz von Hepatopathie feststellen und zwar in 72, 72 % , ferner in 36, 36 % der Fälle mit HLP Typ IV einen Hochdruck gegenüber 9, 09 % bei HLP Typ II.

Ebenso häufig wie das Vorkommen der Hyperurikaemie war das Vorkommen einer Glucosetoleranzstörung, die wir bei 33 (60 %) der 50 Patienten nachweisen konnten, darunter bei 23 Patienten mit Typ IV HLP, von denen 8 bereits an einem klinisch manifesten Diabetes mellitus erkrankt waren. Keiner der Patienten mit HLP Typ II hatte einen

manifesten Diabetes mellitus. Der latente Diabetes mellitus war unter unseren HLP Typen prozentual gleich häufig vertreten. Wir nahmen bei den 8 Patienten mit klinisch manifestem Diabetes mellitus das Vorliegen einer primären HLP an.

3.2. Methodik

In einer Voruntersuchung wurden 55 stationäre Patienten einer internistischen Fachklinik - 39 Männer und 16 Frauen im Alter von 33 bis 76 Jahren - mit Hyperlipoproteinaemie der Typen II und IV (Differenzierung mittels der Lipoprotein-Elektrophorese auf dem Agarose Gel mit Albuminzusatz nach der Methode nach Biorad) ausgewählt, die bei wiederholten Kontrollen (45) Cholesterinwerte über 250 mg / 100 ml und /oder Triglyzeridwerte über 190 mg/100 ml aufwiesen und ohne lipidsenkende Therapie waren.

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen ein Herzinfarkt kürzer als 6 Monate zurücklag oder bei denen ein nicht optimal eingestellter Diabetes mellitus bestand.

Es wurden mit fortlaufenden Nummern gekennzeichnete Chargen verabreicht, die in Kapselform das Prüfpräparat (250 mg Clofibrat und 150 mg Inositolnicotinat) oder die Einzelsubstanzen oder Placebo enthielten.

Die Einnahme erfolgte nach den Hauptmahlzeiten in einer Dosierung von durchschnittlich 3 x 1 Kapsel über einen Zeitraum von 1-11 Monaten, im Durchschnitt über 10 Wochen.

Zusätzlich wurde die notwendige Therapie weiterer Erkrankungen, z.B. der Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes mellitus bzw. Gicht weiter geführt und auf den Prüfbögen vermerkt.

Entsprechend wurden die weiteren verordneten Pharmaka auf den Prüfbögen mit Handelsnamen und Tagesdosis notiert. Gleichzeitige Antikoagulantien-Gabe wurde gesondert angeführt unter

Angabe der Behandlungsdauer.

Grundsätzlich erhielten die Patienten eine Reduktionskost von 1000 bis 1600 Kalorien, die sie bereits vor der Prüfung einnahmen.

Am Anfang der Prüfung und dann in 8 - 14-tägigen Abständen wurden folgende Untersuchungen vorgenommen:

Gesamt-Cholesterin und Triglyzeride (Boehringer Test-Kombinationen),

Gesamt-Lipide,

β -Lipoproteide,

SGOT,

SGPT,

alkalische Phosphatase,

Nüchtern-Blutzucker,

eventuell Blutzucker postprandial,

Erythrozyten,

Haemoglobin,

Leukozyten,

Harnsäure,

Harnstoff,

Kreatinin,

Körpergewicht (% Übergewicht ausgehend vom Idealgewicht nach

Broca-Index),

Blutdruck,

sowie der Quickwert bei Antikoagulantientherapie.

Bei Verdacht auf eine Leberparenchymschädigung wurde der Bromthaleintest zusätzlich durchgeführt.

Im Mittel erfolgten je 4-5 laborchemische Kontrolluntersuchungen.

Auf den Prüfbögen wurde nach folgenden Nebenwirkungen gefragt:

Allergie, Nausea, Flush, Diarrhoe, Pruritus, gastrointestinale Beschwerden, Alopezie, Hyperpigmentation und anderen.

Für während der Behandlung aufgetretene Besonderheiten wurde Raum gelassen, um z. B. eine zwischenzeitlich durchgeführte Operation oder Einnahmeunregelmässigkeiten anzuführen.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Einweg-Varianz-Analyse mit festen Faktoren (13).

3.3. Ergebnisse

Für die statistische Auswertung der Doppelblindstudie standen 54 Personen zur Verfügung, da ein Patient wegen unsicherer Medikamenteneinnahme ausgeschlossen werden musste. Die Stichprobenumfänge waren unterschiedlich:

Das Kombinationspräparat erhielten 15,

Clofibrat 14,

Insitolnicotinat 10

und Placebo 15 Patienten.

Eine Zusammenstellung des Patientengutes und der Ergebnisse findet sich in den folgenden Tabellen und Abbildungen.

Tabelle I zeigt eine Übersicht über das vorliegende Krankengut, die verabreichte Diät und die Absolutwerte von Cholesterin und Neutralfetten vor und nach Behandlung.

In Tabelle II sind die einzelnen mittels Sequentialanalyse errechneten Cholesterinmittelwerte und Standardabweichungen vor und nach den verschiedenen Behandlungen gegenübergestellt, in Tabelle III die Mittelwerte und Standardabweichungen für die Neutralfette.

Die Abbildungen 1 und 2 stellen die Differenzen der Mittelwerte und Standardabweichungen für Cholesterin und Triglyzeride der 4 Behandlungsgruppen gegenüber.

Bei der statistischen Auswertung gingen wir davon aus, daß die Differenzen der Neutralfett- und Cholesterinwerte zwischen den Zeitpunkten vor und nach der Behandlung normal verteilt sind.

Sowohl für die Neutralfette als auch für die Cholesterinwerte sind die Tendenzen gleichgerichtet.

Um Unterschiede zwischen den Behandlungen statistisch signifikant zu sichern, wurden Varianzanalysen für die Neutralfette und die Cholesterinwerte durchgeführt. Benutzt wurde eine Einwegvarianzanalyse mit festen Faktoren. Bei den Neutralfetten errechnet sich die Prüfgröße F mit $F = 2.378$. Demgegenüber steht der tabellarische F-Wert für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0.05$ mit $F = 2.84$. Der Vergleich der F-Werte zeigt, daß die Null-Hypothese, welche besagt, daß zwischen den 4 Behandlungen kein Unterschied besteht, nicht zurückgewiesen werden kann.

Anders errechnet sich für die Cholesterinwerte ein F-Wert von $F = 4.999$ und lässt somit die Zurückweisung der Null-Hypothese zu.

Um den Unterschied zwischen den Behandlungen zu ermitteln, wurden die kritischen Differenzen nach der Methode von Scheffé berechnet. Es zeigt sich, daß lediglich zwischen der Kombinations- und Placebo-Behandlung ein signifikanter Unterschied besteht, der mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p > 0.05$ gesichert ist. Abbildung 1 und 2 zeigen die Cholesterin- und Neutralfett-senkende Wirkung der Prüfsubstanzen.

Verschlechterungen der o. a. Laborwerte und Befunde traten bei keinem Patienten auf.

Nebenwirkungen wurden nicht angegeben.

4. Diskussion

Unter den 55 von uns behandelten Patienten waren 33 dem Hyperlipoproteinaemie Typ IV und 22 dem Typ II zuzuordnen. Eine Patientin mit einer Typ II HLP konnte bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt werden.

Die Behandlungen mit dem Kombinationspräparat aus 250 mg Clofibrat und 150 mg Inositolnicotinat oder den Einzelsubstanzen erfolgten an unabhängigen Stichproben, wobei die Stichprobenumfänge unterschiedlich waren.

15 Patienten erhielten die Kombination, 14 Clofibrat, 10 Inositolnicotinat und 15 Placebo.

Wie aus den Tabellen II und III sowie den Abbildungen 1 und 2 ersichtlich, sind bei der Gegenüberstellung der 4 Behandlungen die Tendenzen sowohl für die Neutralfette als auch für die Cholesterinwerte gleichgerichtet:

In beiden Fällen sind die grössten Verringerungen mit der Kombinationspräparatbehandlung erreicht worden. Die geringste Abweichung der Neutralfett- und Cholesterinwerte zu den Ausgangswerten sind beim Placebo festzustellen.

So wurde der Cholesterinspiegel durch die Kombination von einem Mittelwert von 341,87 mg % vor der Behandlung um durchschnittlich 98,27 mg % auf 243,60 mg % nach der Behandlung gesenkt, während durch Clofibrat eine mittlere Senkung des Cholesterinspiegels um 61,29 mg % von 314,57 auf 253,28 mg %, durch Inositolnicotinat um 59,60 mg % von 325,40 auf 265,80 mg % erzielt wurde.

Das Placebo-Präparat senkte das Serum-Cholesterin lediglich um 2 mg von 287.73 auf 285.73 mg %.

Der Triglyzeridspiegel konnte bei Anwendung der Kombination sogar um durchschnittlich 110.73 mg % von einem statistischen Mittelwert von 291.60 mg % vor Behandlungsbeginn auf 180.87 mg % bei Behandlungsabschluss gesenkt werden.

Unter Clofibrat wurde eine Senkung um 61.35 mg % von 248.28 mg % auf 186.93 mg % erreicht,

unter Inositolnicotinat um 60.80 mg % von 331.00 mg % auf 270.20 mg %.

Auch hier war erwartungsgemäss die durch das Placebo-präparat erzielte Senkung der Neutralfettwerte mit 7.84 mg % von 266.27 auf 258.33 mg % am geringsten.

Aufgrund der kleinen Stichprobenumfänge und des inhomogenen Patientengutes sind allerdings sehr grosse Streuungen zu erkennen, die in den angeführten Standardabweichungen zum Ausdruck kommen (Tabelle II und III). Letztere verhindern die statistisch signifikante Trennung zwischen den verschiedenen Behandlungen.

Wenn auch die statistische Absicherung aufgrund der grossen Streuung lediglich bei den Cholesterinwerten zwischen der Kombinationspräparat- und Placebo-Behandlung gelingt, ist doch eine deutliche Tendenz zugunsten der Kombinationspräparat-Behandlung gegenüber den anderen Behandlungen zu erkennen (Abbildung 1 und 2) :

So wies die Gruppe der 15 mit der Kombination Clofibrat und Inositolnicotinat behandelten Patienten gegenüber den mit Clofibrat

allein behandelten 14 Patienten eine stärkere Senkung der Neutralfettwerte und eine ausgeprägte Senkung der Cholesterinspiegel auf.

Verglichen mit der nur mit Inositolnicotinat behandelten Gruppe war die Senkung der Cholesterinwerte ebenfalls bei Behandlung mit der Kombination deutlicher, die Senkung der Neutralfettwerte betrug bei Anwendung der Kombination annähernd das Doppelte.

Erklärt werden kann diese Wirkung der Kombination durch einen synergistischen Effekt der bekannten Angriffspunkte der Einzelsubstanzen im Fettstoffwechsel mit Hemmung der catecholamin-stimulierten Lipolyse (9) und Einfluß auf den Cholesterinstoffwechsel mit folgender Senkung des Cholesterinspiegels durch Inositolnicotinat einerseits, sowie zusätzlicher Hemmung der Cholesterinsynthese (72) und vermehrter Ausscheidung neutraler und saurer Steroide im Darm durch Clofibrat (34) andererseits.

Die verstärkte neutralfetttsenkende Wirkung der Kombination ist denkbar über die bekannte Senkung der endogenen Triglyzeridsynthese (1, 36) Verminderung der freien Fettsäuren im Serum (36, 79) und verzögerte Freisetzung von Lipoproteinen aus der Leber (99) durch Clofibrat zusammen mit dem diskutierten Einfluß der Nicotinsäurederivate auf den Umsatz der Lipoproteine (74) mit Hemmung der Mobilisation freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe (9) und Abnahme der Neutralfettkonzentration in Leber und Plasma bei langdauernder Nicotinsäureverabreichung (10).

Eine Dauertherapie ist zur Gewährleistung des Therapieerfolges erforderlich (48).

Um die festgestellte Überlegenheit des Kombinationspräparates gegenüber den Monosubstanzen Clofibrat und Inositolnicotinat hinsichtlich der Senkung sowohl der Cholesterinwerte als auch der Triglyzeridwerte statistisch signifikant absichern zu können, sind grössere Stichprobenumfänge für die einzelnen Behandlungen notwendig.

Jedenfalls lässt sich schon jetzt annehmen, daß die Kombination bei der Therapie der mit einer Erhöhung der Cholesterin- und Neutralfettspiegel einhergehenden Hyperlipoproteinaemie-Formen vom Typ II, III und IV, sowie V, den Monosubstanzen vorzuziehen ist.

Unsere Ergebnisse stimmen überein mit denen einer Doppelblindstudie (21), in der dieselbe Kombination (250 mg Clofibrat und 150 mg Inositolnicotinat) gegenüber Placebo geprüft wurde an 24 weiblichen und 16 männlichen Patienten im Alter von 43 und 75 Jahren mit einer primären Hyperlipoproteinaemie und Cholesterinwerten über 250 mg % und/oder Triglyzeridwerten über 150 mg %:

In der zitierten Studie erhielten 20 Patienten über 3 Wochen 3 x 2 Kapseln der Prüfsubstanz und 20 Patienten in derselben Dosierung ein äußerlich identisches Placebo-Präparat nach den Hauptmahlzeiten.

Vor Beginn und nach Beendigung der Behandlung wurden Triglyzeridspiegel, Cholesterin, GOT und GPT nach 12 Stunden Nahrungskarenz bestimmt.

39 Patienten kamen zur statistischen Auswertung. Bei der Gruppe , die das Kombinationspräparat erhielt, wurde ein statistisch signifikanter Abfall des Serum-Cholesterins um 17,5 % festgestellt, des Neutralfettspiegels um 36,2 %.

Im selben Zeitraum kam es bei der Placebogruppe zu einer Senkung des Serum-Cholesterinspiegels um 8,5 % und des Neutralfettspiegels um 7,5 %

Nebenwirkungen konnten weder in der zitierten Studie (21) noch in unserer Untersuchung festgestellt werden.

Der bei Einnahme von nicotinsäurehaltigen Präparaten und ihren Derivaten bei einer Dosierung der Retard-Form von 0.9 - 1,2 (114) oder 1.2 - 1,5 g täglich (48) häufig beschriebene Flush, sowie die gelegentlich auftretenden gastritischen Beschwerden (81, 86 , 121, 123) sind vermutlich infolge der niedrigen Dosierung des Inositolnicotinats in unserer Versuchsreihe in keinem Fall aufgetreten, ebenso kam es zu keiner Verschlechterung der Glucose-toleranz und zu keiner Leberschädigung (64) .

Wie die Nikotinsäurederivate ist auch Clofibrat seit 1962 als lipid-senkende Substanz in die Therapie der Hyperlipoproteinaemie eingeführt. Im Vordergrund steht die Senkung des Triglyzeridspiegels, im geringerem Maße auch des Serum-Cholesterinspiegels, so daß eine besonders gute Wirkung bei den Hyperlipoproteinaemien vom Typ III, IV und V, gelegentlich auch bei Typ II beobachtet werden konnte bei der täglichen Dosis von 0.5 - 2 g (49, 69, 81, 93, 96, 98, 108, 117).

Die auch bei langjähriger Verabreichung von Clofibrat nur selten auftretenden Nebenwirkungen in Form von Diarrhoen, Meteorismus, abdominellen Krämpfen und Serum-Transaminasenschwankungen (5, 19), sowie die noch selteneren Nebenwirkungen Alopezie, Leukopenie (19), Anstiege der CPK, Myositis (8, 61), Muskelschmerzen, ventrikuläre Arrhythmie, konnten wir erwartungsgemäß bei unserem kleinen Patientengut nicht registrieren. Auch bei grösseren Patientengruppen und Langzeitbehandlung wurden von anderen Untersuchern keine Nebenwirkungen festgestellt (54, 93, 98).

Bei den 10 unter Antikoagulantienbehandlung mit Marcumar stehenden Patienten musste in 7 Fällen während der Studie die Marcumardosis

reduziert werden, 7 Patienten hatten während der Medikamentenprüfung eine clofibrathaltige Charge eingenommen.

Der postulierte Effekt des Clofibrats im Sinne einer Hemmung der bei der im Gefolge einer Hyperlipoproteinaemie gesteigerten Aggregation und Adhaesivität der Thrombozyten (77) dürfte auch ursächlich für die postulierte verlängerte Lebenserwartung bei coronarer Herzkrankung unter Clofibrat-Therapie (58) unabhängig vom Einfluß auf die Senkung der überhöhten Blutfettwerte sein . Zu diesem Ergebnis gelangten 2 an mehr als 1000 Patienten durchgeführte Studien aus Großbritannien (44, 113).

Dagegen konnte in einer weiteren Untersuchung in den USA an 265 coronarkranken Patienten über 40 Monate mit Clofibrat zwar eine signifikante Abnahme der Angina pectoris-Symptome , aber keine Erhöhung der Überlebensrate oder Senkung der Re-Infarktquote gegenüber einer gleichartigen Kontrollgruppe von 225 coronarkranken Patienten festgestellt werden (12).

Der einzige unserer Patienten mit Xanthombildung zeigte nach Beendigung der Behandlung mit Inositolnicotinat gleichzeitig mit der Normalisierung der Blutlipide entsprechend den Beobachtungen anderer Autoren (123) eine Rückbildung der Xanthome.

Ein ebenfalls synergistischer Effekt hinsichtlich der lipidsenkenden Wirkung konnte mit einer Kombination von 500 mg Clofibrat und 75 mg Persantin an 17 Patienten mit HLP nachgewiesen werden (36).

Bei Verabreichung der Kombination kam es zu einer gleichhohen Senkung der Triglyzeride wie durch Clofibrat allein, der Cholesterinspiegel konnte um 43 mg % stärker als durch Clofibrat gesenkt werden.

Bei Anwendung einer Kombination von Nicotinsäure und Phenyl-Äthylacetamid wurde eine stärkere cholesterinⁿsekende Wirkung als durch Gabe der Monosubstanzen bei Menschen und im Tierversuch an Hunden beschrieben (69).

5. Zusammenfassung

Der Sinn dieser Arbeit war zu prüfen, inwieweit eine Kombination von Clofibrat und Inositolnicotinat den Einzelsubstanzen hinsichtlich der Senkung erhöhter Blutfettwerte überlegen ist.

Eingangs werden soweit für die Arbeit erforderlich, Physiologie und Pathophysiologie des Lipidstoffwechsels, sowie ihre Beziehung zu den Gefäßerkrankungen diskutiert.

55 Patienten mit primärer Hyperlipoproteinaemie vom Typ II und Typ IV erhielten über durchschnittlich 10 Wochen in einer Doppelblindstudie ein Kombinationspräparat aus 250 mg Clofibrat und 150 mg Inositolnicotinat bzw. die Einzelsubstanzen oder Placebo in einer Dosis von 3 x 1 Kapsel täglich.

Die Aufschlüsselung unseres Patientengutes zeigt im allgemeinen beim Vergleich mit der internationalen Literatur qualitativ und quantitativ ähnlich begleitende Risikofaktoren bei den Hyperlipoproteinaemien vom Typ II und Typ IV,

Abweichend von anderen Autoren konnten wir allerdings bei unseren Patienten kein typenabhängiges Auftreten von Adipositas, Hyperurikaemie und Alkoholabusus feststellen. Ein Übergewicht hatten 68,18 % der Patienten mit Hyperlipoproteinaemie Typ II und 72,72 % der Patienten mit Hyperlipoproteinaemie Typ IV.

Neben einer klinischen Untersuchung wurden zu Beginn und während der Prüfung laborchemische Tests durchgeführt. Die Lipid-Elektrophorese erfolgte nach der Methode nach Biorad auf dem Agarose Gel, die Kontrolluntersuchungen der Blutfettfraktionen mit Boehringer Testseren.

Zur statistischen Auswertung gelangten nur 54 Patienten, 1 Patient

wurde wegen unregelmässiger Medikamenteneinnahme aus der Versuchsreihe ausgeschlossen-, von denen 15 die Kombination, 14 Clofibrat, 10 Inositolnicotinat und 15 Placebo erhalten hatten. Dabei war eine Tendenz zugunsten der Kombinationsbehandlung gegenüber den anderen Behandlungen zu erkennen. Die Ergebnisse zeigen bei Anwendung des Kombinationspräparates stärkere Cholesterinsenkungen als bei alleiniger Gabe von Inositolnicotinat, gleichsinnig wurden auch die Neutralfette stärker als mit der Monosubstanz Clofibrat gesenkt:

Die Einzelbeobachtungen zeigen eine Serum-Cholesterinsenkung unter der Kombinationsbehandlung um durchschnittlich 98,27 mg % von einem Mittelwert von 341,87 mg % vor der Behandlung auf 243,60 mg % nach der Behandlung gegenüber einer durchschnittlichen Senkung des Cholesterins um 59,60 mg % von 325,40 mg % auf 265,80 mg % unter Gabe von Inositolnicotinat. Die Neutralfette wurden mit dem Kombinationspräparat stärker als mit der Monosubstanz Clofibrat gesenkt und zwar fielen sie von einem Mittelwert von 291,60 mg % vor der Behandlung um durchschnittlich 110,73 mg % auf einen Mittelwert von 180,87 mg % nach der Behandlung, hingegen bei alleiniger Gabe von Clofibrat lediglich um 61,35 mg % von 248,28 mg % auf 186,9 mg %.

Die Absicherung einer statistisch signifikanten stärkeren Senkung gelingt jedoch aufgrund der grossen Streuung lediglich bei den Cholesterinwerten zwischen der Kombination und der Placebo-Behandlung. Um zwischen den anderen Behandlungen Unterschiede mit Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p < 0.05$ nachweisen zu können, sind größere Stichprobenumfänge für die einzelnen Behandlungen notwendig.

Die von uns beobachtete Überlegenheit des Kombinationspräparates führen wir bei den bekannten Angriffspunkten der Nicotinsäure-

derivate und des Clofibrats auf einen synergistischen Effekt beider Substanzen am Fettstoffwechsel zurück.

Aufgrund der guten cholesterin- und neutralfett senkenden Wirkung ist unseres Erachtens das Kombinationspräparat bei der Therapie der Hyperlipoproteinaemie vom Typ II, III, IV und V den Monosubstanzen vorzuziehen.

Chargen- Nummer				HLP Typ	Diagnosen	Über- gew.	Diab.	Hyper- uric.	Hepato- pathie
111 Clof.	F.K.J.	61 J.	m.	IV	Absol. Tachyarrhythmie Cardiosklerose, Diab. mell.	15 %	mani- fest	+	nein
210 Clof.	St.E.	68 J.	m.	II	Exkret. Pankreasinsuff. Anacidität d. Magens. Schwere Coronarsklerose Periphere art. Durchblu- tungsstörungen der Beine	5 %	Ø	Ø	nein
113 Clof.	D.S.	58 J.	m.	IV	Funktionelle Stenocar- dien, Cholecystopathie exkretor. Pankreasinsuff.	12 %	Ø	+	nein
115 Clof.	K.L.	46 J.	m.	IV	Fettleber, Hyperacidität d. Magensaftes, Prosta- titis	15 %	Ø	+	Fett- leber
204 Clof.	B.A.	52 J.	m.	IV	Coronarinsuff., Hyper- tonus, Fettzirrhose, Adipositas. Alkoholis- mus, Gicht	30 %	mani- fest	+	Fett- zirrhose
114 Niko- tins.	D.R.	56 J.	v.	IV	Beginnende generali- sierte Arteriosklerose, endoreakt. Depression. Adipositas	55 %	Ø	+	Hepatho- megalie Fett- leber
020 Niko- tins.	Dr. Sch.W.	56 J.	m.	IV	Coronarinsuff., V.a. Fettleber, Adipositas	47 %	lat.	+	Hepatho- megalie
118 Niko- tins.	Z.F.	55 J.	m.	IV	Coronarinsuff., Adi- positas	30 %	lat.	Ø	nein
119 Niko- tins.	Sch.W.	62 J.	m.	IV	Akute Coronarinsuff. Herzinsuff., generali- sierte Arteriosklerose, Adipositas, V.a. Fett- leber, labiler RR	35 %	Ø	Ø	Hepatho- megalie
120 Niko- tins.	Z.K.	74 J.	m.	IV	Herzinsuff., Diab. mell, Adipos., Hyperuricaemie	30 %	mani- fest	+	Ø
212 Niko- tins.	Gr.W.	59 J.	m.	IV	Coronarinsuff., cerebra- le Durchblutungsstörungen Stauungsbronchitis	45 %	lat.	+	Ø
112 Niko- tins.	R.O.	72 J.	m.	IV	Cardiosklerose mit ventri- kulären Extrasystolen, sc schw. Coronarinsuff.	Ø	lat.	+	Ø
003 Niko- tins.	St.H.	68 J.	m.	II	Bronchopneumonie, exkretor. Pankreasinsuff.	Ø	lat.	Ø	Ø

Tabelle I

RR	Z.n. H.I.	Z.n. Apoplex	pAVK	AS	Diät	Chol. v.Beh.	Chol. n.Beh.	TG v.Beh.	TG n.Beh.	Über- gew.n. Beh.	Marcumar
160/90	Ø	Ø	Ø	Ø	1200 cal. Diab.	355	255	386	240	12 %	Ø
115/80	Ø	Ø	+ Bypass+ Op.(art. Gefäßpl. während Beh.	+	1600 cal.	295	315	105	119	5 %	+
120/80	Ø	Ø	Ø	Ø	800 cal.	278	240	362	212	10 %	Ø
115/90	Ø	Ø	Ø	Ø	1200 cal.	290	261	202	205	10 %	Ø
180/100	Ø	Ø	Ø	+	1200 cal.	364	285	391	200	25 %	Ø
120/80	Ø	Ø	Ø	+	800 cal.	317	187	420	205	40 %	Ø
120/80	Ø	Ø	Ø	+	600 cal. Leber- schutz	265	294	266	310	2 %	Ø
140/80	Ø	Ø	Ø	+	keine Ang.	323	286	326	234		+
160/105	Ø	Ø	+	++	1000 cal.	368	260	234	240	29 %	Ø
140/80	+	Ø	Ø	+	1200 cal.	277	180	491	310		Ø
125/90	Ø	Ø	Ø	+	600 cal.	281	273	162	220	38 %	Ø
140/80	Ø	Ø	Ø	+	1600 cal.	311	289	334	273	-	+
150/90	Ø	Ø	Ø	Ø	1500 cal.	331	278	133	154	Ø	Ø

007 Niko- tins.	B.H.	62 J.	m.	II	Coronarinsuffiz. Sklerose, Subacdi- tät d. Magens., Harn- wegsinfekt	Ø	lat.	+	nein
201 Niko- tins.	W.J.	51 J.	m.	IV	Coronarsklerose, Cere- brale Ischaemie, Diab. mell., V.A. Fettleber	38 %	mani- fest	+	Hepato- megalie
103 Pla- cebo	Li. Al.	60 J.	m.	II	Hyperthyreose, allgem. Gefäßsklerose	8 %	la- tent	?	Ø
016 Pla- cebo	W.H.	80 J.	w.	II	?	Ø	Ø	Ø	V.a. Fett- leber
018 Pla- cebo	Z.K.	63 J.	m.	IV	Coronarsklerose, Herz- insuff. b. Z. n. Herzin- farkt, Cerebralsklerose Diab. mell.	24 %	mani- fest	Ø	Ø
009 Pla- cebo	N.W.	77 J.	m.	IV	Coronarsklerose, Leber- parenchymschädigung	25 %	la- lent	?	Hepato- megalie
108 Pla- cebo	Dr.W. F.	76 J.	m.	IV	Cerebralsklerose, Coronarsklerose, Herzinsuff.	13 %	lat.	?	Hepato- megalie
116 Pla- cebo	Z.F.	55 J.	m.	IV	Coronarsklerose, Hochdruck	30 %	Ø	?	Ø
105 Pla- cebo	W.E.	62 J.	w.	II	Pectanginöse Beschw. Hypotone Regulations- störungen	28 %	lat.	+	Ø
117 Pla- cebo	Dr. St.H.	51 J.	m.	II	M. Parkinson, allg. Arteriosklerose, Alko- holismus, V.A. Fettl.	20 %	lat.	+	Hepato- megalie
215 Pla- cebo	T.H.	55 J.	m.	IV	Chron. Sinusitis max. Hyperuricaemie	30 %	Ø	+	Ø
219 Pla- cebo	Z.K.	63 J.	m.	IV	Angina pectoris, Cere- bralsklerose, Diab. mell.	31 %	mani- fest	+	Ø
220 Pla- cebo	T.W.	50 J.	m.	II	Arteriosklerose, Cere- bralsklerose, Coronar- sklerose	18 %	lat.	+	Ø
001 Pla- cebo	H.K.	46 J.	m.	IV	Coronare Herzerkran- kung, V.a. Fettleber Intercostalneuralgie	15 %	lat.	Ø	V.a. Fettleber
0117 Pla- cebo	U.M.	74 J.	w.	IV	Rezidiv. Diarrhoen bei Colondivertikulitis, Hyperthyreose, coronare Herzerkrankung, Hyper- tonie	Unter- gew.	lat.	Ø	Ø

165/100	ø	ø	ø	+	1400 cal.	347	237	176	106	ø	ø
160/95	ø	ø	ø	+	800 cal. Leber- Diab.	437	374	768	650	ø	ø
110/70	ø	ø	ø	+	Voll- kost	317	340	170	324	?	ø
140/90	ø	ø	ø	ø	Leber- schutz	314	210	232	132	?	ø
160/90	+	ø	ø	+	?	290	320	380	320	?	ø
110/70	+	ø	ø	+	1000 cal.	286	312	234	219	22 %	ø
140/90	ø	ø	ø	+	1000 cal. Diab.	217	230	541	492	10 %	ø
160/90	+	ø	ø	+	800 cal.	225	290	243	268	?	+
100/70	ø	ø	ø	ø	1000 cal.	348	314	97	102	23 %	ø
150/100	ø	ø	ø	+	Leber- schutz	321	250	214	210	?	ø
?	ø	ø	ø	ø	800 cal.	239	260	314	480	?	ø
160/110	+	ø	ø	+	Diab.	266	264	394	334	?	ø
125/80	+	ø	ø	+	800 cal.	274	328	196	182	12 %	ø
160/100	ø	ø	ø	+	1200 cal.	278	280	341	248	?	ø
160/80	ø	ø	ø	+	Leber- schutz 1400 cal.	289	247	212	134	ø	ø

Tabelle I

				HLP -Typ	Diagnosen	Über- gew.	Dia- betes	Hyper- urikämie	Hepatopathie
208 Pla- cebo	K.M.	68 J.	m.	II	generalisierte progre- diente Arteriosklerose Coronarsklerose, LWS- Syndrom	10 %	Ø	+	Ø
202 Pla- cebo	L.K.	54 J.	w.	IV	Hypertonus, Adipositas lat. Diab. mell.	15 %	lat.	Ø	Ø
103 P	A.M.	75 J.	w.	II	M. Parkinson, manif. Herzinsuff., Cardio- sklerose, Cerebralskle- rose (unregelm. Med. Einnahme)	24 %	lat.	+	Ø
004 Komb.	S.A.	56 J.	m.	IV	Dekomp. Herzinsuff., Coronarsklerose, komp. Niereninsuff.	42 %	lat.	+	Hepato- megalie
005 Komb.	S.L.	62 J.	m.	II	Linksherzinsuff. mit tachycarden Rhythmusst. Coronarsklerose, Alkoholismus	17 %	lat.	+	Ø
006 Komb.	S.G.	62 J.	w.	II	Lungenemphysem, coro- nare Herzerkrankung	28 %	Ø	Ø	Ø
019 Komb.	H.L.	68 J.	w.	II	Hiatushernie, coronare Herzerkrankung, LWS-Syn- drom, Subacidität d. Ma- gensaftes	30 %	Ø ?	Ø	Ø
101 Komb.	B.M.	66 J.	w.	IV	Coronare Herzerkrankung Thrombophlebitiden, rezidiv. Pneumonien, Cholecystitis	70 %	Ø	+	Hepato- megalie
102 Komb.	S.A.	58 J.	w.	II	Allgemeine Gefäßskle- rose, Spondylosis def. der WS	17 %	Ø	+	Ø
110 Komb.	H.F.	48 J.	m.	II	Gicht	25 %	Ø	+	Ø
012 Komb.	V.R.	54 J.	m.	II	Schwere Coronarinsuff. mit absoluter Arrhythm. bei Vorhofflimmern, Harn- wegsinfekt	14 %	lat.	Ø	Hepato- megalie
104 Komb.	H.W.	52 J.	m.	IV	Coronare Herzerkrankung V.a. Fettleber, Gicht	42 %	Ø	+	+
106 Komb.	Dr.G. A.	59 J.	m.	IV	Herzinsuff., Asthma bronchiale, Fettleber Hyperuricaemie	25 %	lat.	+	+
203 Komb.	W.F.	64 J.	w.	II	Z.n. subtotaler Strum- ektomie, parathyreoprive Tetanie, rez. Dyskinesen d. Gallenwege	17 %	lat.	+	Hepato- megalie
205 Komb.	S.J.	65 J.	m.	IV	Chron. persistierende H Hepatitis, Diab. mell. (Erw.-Typ), flüchtiger cerebraler Insult	10 %	mani- fest	+	Hepato- megalie

Tabelle I

RR	Z.n. Z.n. H.I. Apoplex pAVK			AS	Diät	Chol. v.Beh.	Chol. n.Beh.	T6 v.Beh.	T6 n.Beh.	Übergew. n.Beh.	Marant
145/90	Ø	Ø	Ø	+	Voll- kost 1200 cal.	342	244	154	164	10 %	Ø
170/95	Ø	Ø	Ø	Ø	Diab. 800 cal.	310	297	272	266	10 %	Ø
	Ø	Ø	Ø	+	K.Diät Voll- kost	294	242	256	220	20 %	Ø
150/90	Ø	Ø	Ø	+	Diabet. 1200 cal.	208	163	441	156	30 %	Ø
130/80	+	Ø	Ø		1000 cal.	422	230	380	234	?	+
120/85	Ø	Ø	Ø	+	800 cal.	394	270	190	86	?	Ø
110/80	Ø	Ø	Ø	+	1200 cal. Magen- schonk.	322	306	148	76	20 %	Ø
150/90 135/80	+	Ø	Ø	++	1000 cal	321	278	212	156	40 %	+
130/85	Ø	Ø	Ø	+	1000 cal.	348	256	218	170	?	Ø
130/75	Ø	Ø	Ø	?	600 cal.	333	186	119	116	19 %	Ø
130/80	+	Ø	Ø	+	Diab. kost	237	220	196	90	5%	Ø
130/95	+	Ø	Ø		800 cal.	233	204	291	166	30 %	+
280/120	Ø	Ø	Ø	Ø	800 cal.	257	240	248	210	17 %	Ø
120/80	Ø	Ø	Ø	Ø	800 cal.	357	264	182	165	10 %	Ø
110/70	Ø	+	Ø	+	1200 cal. Diab. kost	354	322	270	290	0 %	Ø

Tabelle I

HLP Typ					Diagnosen	Übergew betes urikämie pathe				
209 Komb.	R.D.	33 J.	m.	IV	Tachycardie, Alko- holismus. Leberparen- chymschaden, Duodenal- ulcus	Ø	Ø	+	Hepato- megalie	
211 Komb.	H.H.	52 J.	m.	IV	Polyneuropathie, Coronare Herzerkrankung, arterielle periphere Verschlusskrankh. Hypertonie	25 %	mani- fest	Ø	Hepato- megalie	
212 Komb.	H.E.	69 J.	w.	IV	Herzinsuff., Spondylosis def. der WS	34 %	lat.	+	Hepato- megalie	
014 Komb.	M.J.	51 J.	m.	II	Cardiosklerose, koronare Herzkrankheit, Z.n.Infarkt	37 %	Ø	Ø	Ø	
013 Ciof.	S.A.	70 J.	w.	IV	Koronare Herzerkrankung b. generalisierter Arterio- sklerose, Z.n. cerebralem Insult. V.a. Fettleber	0 %	Ø	Ø	+	
107 Ciof.	W.E.	62 J.	w.	II	Herzinsuff., Arterioskle- rose	12 %	lat.	Ø	?	
206 Ciof.	S.H.	52 J.	m.	II	AV-Block Grad I	20 %	Ø	+	Ø	
217 Ciof.	M.B.	48 J.	m.	II	Herzinsuff., Alkoholis- mus, Gicht	33 %	Ø	+	Ø	
214 Ciof.	H.T.	66 J.	w.	II	Harnwegsinfekt, koronare Herzkrankheit	0 %	Ø	+	Ø	
002 Ciof.	G.A.	64 J.	w.	IV	Koronare Herzkrankheit	8 %	Ø	Ø	Ø	
010 Ciof.	K.E.	55 J.	m.	IV	Art. Verschlusskrankheit mit Z.n. Beinamputation generalisierte Arterio- sklerose. Cholangiopathie Z.n. Billroth II, Poly- globulie	0 %	lat.	Ø	Hepato- megalie	
015 Ciof.	C.K.	46 J.	m.	IV	Diab. mell. (lat.) . Schwere stenosierende Coro- narsklerose, V.a. Fettleber	16 %	lat.	+	+	

Tabelle I schlüsselt das Patientengut auf nach der verabreichten Charge, Patienteninitialen, Alter, Geschlecht, Typ der Hyperlipoproteinämie, Diagnosen weiterer Erkrankungen, Übergewicht vor und nach Behandlung, manifeste oder latente Diabetes, Hyperurikämie, Leberparenchymschaden, Blutdruck, bereits durchgemachter Herzinfarkt, Zustand nach cerebralem Insult, periphere arterielle Verschlusskrankheit, andere Zeichen manifester arteriosklerotischer Erkrankungen, vor und während der Medikamentenprüfung verabreichte Diät, Cholesterinwerte vor und nach der Behandlung, Triglyceridwerte vor und nach Durchführung der Studie, gleichzeitige Antikoagulantientherapie

Tabelle I

RR	Z.n. H.I.	Z.n. Apoplex	PAVK	AS	Diät	Chol. v.Beh.	Chol. n.Beh.	T ₆ v.Beh.	T ₆ n.Beh.	Über- gew. n.Beh.	Marcumar
ø	ø	ø	ø	ø	Leber- schutz	358	220	790	205	5 %	ø
+	ø	ø	+	++	Diab. 1000 cal.	242	232	490	473	5 %	ø
160/85	ø	ø	ø	ø	Diab. 1000 cal.	337	266	199	120	?	ø
120/80	+	ø	ø		1000 cal.	336	294	199	225	80 %	+
140/90	+	+	ø	++	Leber	273	255	272	271	?	ø
130/80	ø	ø	ø	+	1000 cal.	329	230	97	105	?	ø
110/80	ø	ø	ø	+	1000 cal.	281	288	195	85	15 %	ø
140/90	+	ø	ø	++	600 cal.	404	230	169	152	?	ø
120/80	+	ø	ø	++	Voll- kost	358	232	298	150	0 %	+
140/90	ø	ø	ø	+	Voll- kost	241	147	298	162	?	ø
150/100 120/80	ø	ø	+	++	Magen- schonk. 1400 cal.	290	242	226	210	0 %	ø
120/80	ø	ø	ø	+	Voll- kost 1000 cal.	310	287	276	245	10 %	+

Tabelle I

Mittelwerte		Standardabweichungen	
	X vor	X n. Behandlung	S vor S nach
Kombination	341,87	243,60	64,23 42,95
Clofibrat	314,57	253,28	44,58 41,50
Inositolnicotinat	325,40	265,80	49,84 55,86
Placebo	287,73	285,73	39,47 41,16

Tabelle II: Cholesterinmittelwerte und Streuung vor und nach der Behandlung

Mittelwerte		Streuung	
	X vor	X n. Behandlung	S vor S nach
Kombination	291,60	180,87	173,72 99,82
Clofibrat	248,28	186,93	94,52 59,74
Inositolnicotinat	331,00	270,20	191,47 147,90
Placebo	266,27	258,33	112,29 117,20

Tabelle III: Triglyzeridmittelwerte und Streuung vor und nach der Behandlung

In Tabelle II sind die mittels Sequentialanalyse errechneten Cholesterinmittelwerte und Standardabweichungen vor und nach den verschiedenen Behandlungen gegenübergestellt,

in Tabelle III die Mittelwerte und Standardabweichungen für die Triglyceride.

Abb. 1

Cholesterinsenkende Wirkung der verglichenen Präparate

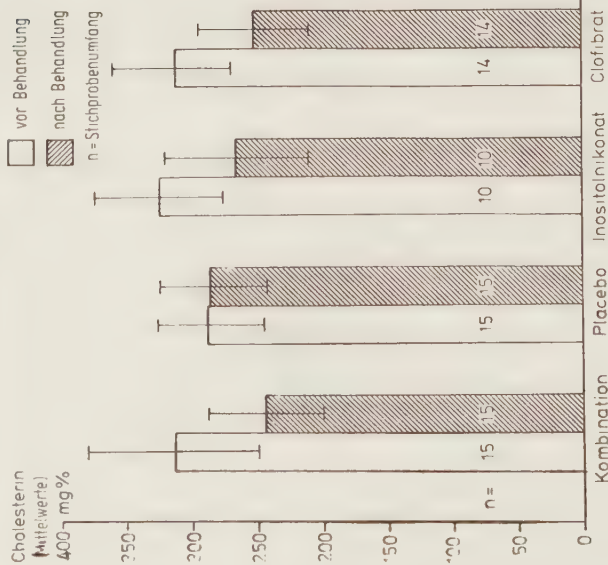
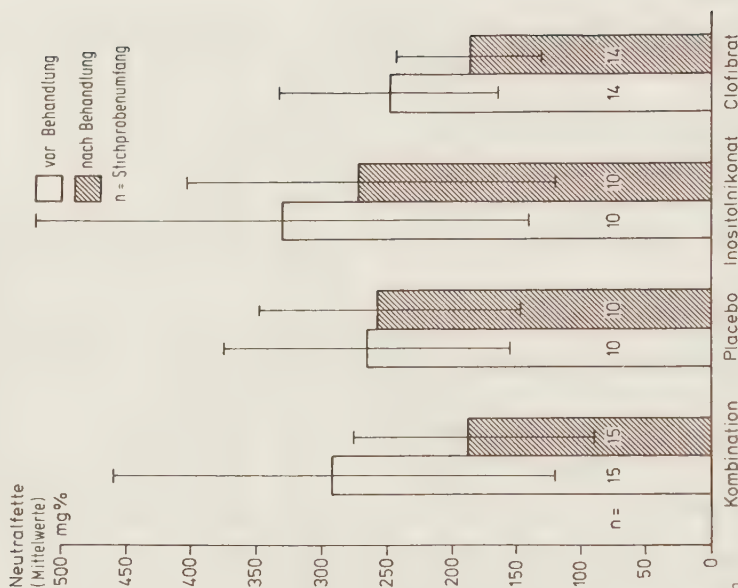


Abb. 1

Aus beiden Abbildungen ist eine signifikante Senkung der erhöhten Blutfettfraktionen durch die Kombination abzulesen. Gegenüber den anderen Behandlungen konnte die statistische Signifikanz mit $p < 0.05$ nur gegenüber der Placebobehandlung hinsichtlich der Cholesterinsenkung abgesichert werden.

Abb. 2

Neutralfettsenkende Wirkung der Prüfsubstanzen



mit $p < 0.05$ nur gegenüber der Placebobehandlung abgesichert werden.

Für die Überlassung des Themas und großzügige Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. G. Schimert besonders danken.

Mein weiterer Dank gilt Fräulein Diegelmann und Frau Stubenrauch für das sorgfältige Schreiben der Arbeit.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adams, L.L. Webb, W.W. and Fallon, H.J.:
Inhibition of hepatic triglyceride formation
J. clin. Invest. 50 (1971) . 2339
2. Alaupovic, P.: Atherosklerosis 13 (1971). 141
3. Barclay, M.: Lipoprotein class distribution in
normal and diseased states. Blood Lipids and
Lipoproteins, S. 585
Ed. G.J. Nelson, J. Wiley & Sons Inc.,
New York - London - Sidney - Toronto 1972
4. Beaumont, J.L.: Auto-immune hyperlipidemia
an atherogenic metabolic disease of immune origin.
Europ. J. Clin. Biol. Res. XV (1970) 1037
5. Berkowitz, D.: Long - Term Treatment of Hyper-
Lipidemic Patients with Clofibrate
Jama 218 (1971), 1002 - 1005
6. Böhm, T., Havel, R.J., Long, J.A.:
Physiological fatty liver and hyperlipemia in the
fetal guinea pig:
Chemical and ultrastructural characterization.
J. of Lipid Research 13 (1972), 371 - 382
7. Braunsteiner, H., Herbst, M., Sailer, S. u. Sandhofer, F:
Diabetes mellitus bei primärer Hypertriglyceridaemie
mit Kontraindikation zur Insulinbehandlung.
Wien. Klin. Wschr. 80 (1968) , 415
8. Bridgeman, J.F., Rosen, S.M. u. Thorp, J.M:
Complications during clofibrate treatment of
nephrotic - syndrome hyperlipoproteinemia.
Lancet (1972), 506
9. Carlon, L.A. u. Orö, L:
The effect of nicotinic acid on the plasma free
fatty acids. Demonstration of a metabolic type
of sympathicolysis.
Acta med. scand. 172 (1962), 641 - 645

10. Carlson, L.A. u. Nye, E.R.:
Acute effects of nicotinic acid in the rat.
I. Plasma and liver lipids and blood glucose.
Acta med. scand. 179 (1966), 453 - 461
11. Carlson, L.A. and Böttiger, L.E.:
Ischaemic Heart Disease in Relation to Fasting
Values of Plasma Triglycerides and Cholesterol.
Lancet (1972), 865
12. C. Caruzzo:
Koronare Herzkrankheit=Beschwerden durch lipid-
senkende Therapie gebessert. +. International Symposium
on Atherosclerosis.
Medical Tribune 31. Mai 1974, Nr. 22
13. Davidson, P.C. u. Albrink, M.J.:
Insulin resistance in hyperglyceridemia.
Metabolism 14 (1965), 1059
14. Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen,
7. Auflage (1968), 597, 197
J.R. Geigy A.G., Pharmia, Basel
15. Dole, V.P.:
A relation between nonesterified fatty acids
in plasma and the metabolism of glucose.
J. clin. Invest. 35 (1956), 150 - 154.
16. Dole, V.P.: J. Biol. Chem. 236 (1961) S. 3121
17. Dörner, G., Fischer, F.W., Arzneimittelforschung 11 (1961) 110-113
18. Edwards, K.O.G. u. Paoletti, R.:
Hyperlipaemia in experimental nephrosis and its
control by chlorophenoxyisobutyrate and befabenzalbu-
tyrate.
Med. J. Aust. 1 (1970) . 474
19. Engstör, J.: Clinical trial with ethyl-Alpha-p-
chlorophenoxyisobutyrate (Atromid-S) with special
reference to white blood counts.
Acta med. scand. 180 (1966). 519

20. Faulhaber, J.O.: Hyperlipidaemie, Arteriosklerose und Diabetes mellitus.
Therapiewoche 11 (1973). 911 - 915
21. R. Fenster: Zur Behandlung von Hyperlipoproteinaemie mit Liporeduct.
Therapie d. Gegenw. 113 (1974), 813 - 824
22. Flury, W.: Therapie der Hyperlipidaemien.
Herz/Kreisl. 4 (1972) 284 - 287
23. Fredrickson O.S., Levy, R.J. Lees, R.S.:
Fat transport in lipoproteins. An integrated approach to mechanism and disorders.
New Eng. J. Med. 276 (1967), 34 - 42, 94 - 103, 148 - 156, 215 - 225, 273 - 281
24. W. Gerok: Pathogenese, Diagnose und Therapie der Fettleber.
Med. Welt 24, Heft 21 (1973). S. 862 - 865
25. Glueck, C.J., Levy, R.J. and Fredrickson O.S.:
Immunoreactive insulin, glucosetolerance and carbohydrate inducibility in types II, III, IV and V hyperlipoproteinemia.
Diabetes 18 (1969), 739
26. Glueck, C.J., Heckmann, F., Schoenfeld, M.
Steiner, P. and Pearce, W.:
Neonatal Familial Type II Hyperlipoproteinemia:
Cord Blood Cholesterol in 1800 Births.
Metabolism 6 (1971) 597
27. Goldmann, J.A., Glueck, C.J., Abrams, N.R.,
Steiner, P. u. Hermann, J.H.:
Musculoskeletal discordes associated with type-IV hyperlipoproteinaemia.
Lancer (1972/II), 7775, 449

28. Greten, H.:
Diagnose und Differenzierung von Hyperlipoproteinaemien.
Klin. Wschr. 47 (1969), 893
29. Greten, H., Wegneler, H. u. Wagner, M.:
Früherkennung der familiären Hyperlipoproteinaemie
Typ II- Nabelschnur - Cholesterin bei Neugeborenen.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 78 (1972).
30. Greten, H.:
Die primären Hyperlipoproteinaemien.
Münch. med. Wschr. 115 (1973) 15, 639-643
31. Gries, F.A.:
Klinik und Fifferentialdiagnose der primären
Hyperlipoproteinaemien.
Leber Magen Darm 2. Nr. 5 (1972), 163 - 172
32. Gros, H.: Fettstoffwechsel und Leber
Med. Klin. 68 (1973), 1021 - 1024
33. Grüneklee, D., Gries, F.A., Preiss, H.,
Jahnke, K. u. Daweke, H.:
Seruminsulin bei essentiellen und Alkohol-indu-
zierten Hyperlipaemien.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 75 (1969), 875
34. Grundy, S.M., Ahrens, E.H. jr. and Salen, G.:
Mode of action of Atromid - S on cholesterol
metabolism in man.
J. clin. Invest. 48 (1969), 33 a
35. Grundy, S.M., Ahrens, E.H. jr. u. Salen, G.
Interruption of the enterohepatic circulation of
bile acids in man. Comparative effekt of
cholestyramine and ilel exclusion on cholesterol
metabolism.
J. Lab. Clin. Med. 78 (1971), 94

36. Hammer, H., Kränzl, CH., Pichler, O., Studlar, M.:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen über den
Einfluß von Atherolip^R auf den Fett- und Kohlen-
hydratstoffwechsel.
Med. Welt 20 (N.F.): 1715 - 1717 (1969)
37. Hammerl, H., Nebosis, G., Pichler, O., Studlar, M.:
Über den Einfluß einer kombinierten Behandlung von
Clofibrat und Persantin (Persantinat) auf erhöhte
Serumlipidspiegel.
Med. Welt 24/Heft 12, §173), S. 468 - 470
38. Havel, R.J.:
Early effects of fasting and of carbohydrate
ingestion on lipids and lipoproteins of serum
in man.
J. clin. Invest. 36 (1957), 855 - 859
39. Havel, R.J., Carlson, L.A.:
Metabolism 11 (1962), 195
40. Heinle, R.A., Levy, R.J. et al.:
Lipid and Carbohydrate anomalies in patients with
angiographically documented coronary artery disease.
Amer. J. Cardiol. 24 (1969), 178
41. Hutz, K., Blumenthal, J., Schmahl, F.W.:
Therapie der Hyperlipidaemien
Med. Klin. 68 (1973), 1089 -1097
42. Irsigler, K. u. Lageder, H.:
Diätbehandlung der Hyperlipidaemie
Münch. med. Wschr. 115 (1973) 15, 667 - 674
43. Irsigler, K., Flegel, U.:
Antilipidämische Substanzen.
Int. J. clin. Pharmacol. 5, 3 (1971), 334 - 340

44. Ischaemic heart disease: A secondary prevention trial using clofibrate. Report by a research Committee of the Scottish Society of Physicians. Brit. med. J. (1971 / 4)
45. Kaffarnik, H., Gassel, W.-D., Schneider, J., Finke, J., Blume, K.-G., Meyer-Bertenrath, J.-G., Voss, D.:
Über Schwankungen der Blutfette bei essentiellen Hyperlipidaemien.
Med. Welt 22, Heft 49 (1971), 1946 - 1971
46. Kannel, W.B. , Castelli, W.P., Gordon, T. u. Mc Namara, P.M.:
Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease.
Ann. intern. Med. 74 (1971), 1
47. Katterman, R.:
Laboratoriumsdiagnostik der Fettstoffwechselstörungen.
Münch. med. Wschr. 115 (1973) 15, 637
48. Klemens, U.H., von Löwis of Menar, P., Bremer, A., v. Wnuk, E. u. Schröder, R.:
Hyperlipoproteinaemie und Koronarerkrankungen.
Klin. Wschr. 50 (1972), 139 - 148
49. Klemens, U.H., v. Löwis of Menar, P.:
Behandlung primärer Hyperlipoproteinaemien der Typen II a, II b und IV mit B-Pyridylcarbinol.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 1197 - 1202
50. Klemens, U.H. u. v. Löwis of Menar, P.:
Behandlung primärer Hyperlipoproteinaemien vom Typ II a und II b mit hochgereinigtem D-Thyroxin (D-T₄).
Eine kontrollierte Studie unter ambulanten Bedingungen.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 487 - 493

51. Klinefelter, H.F.: Hypercholesterolemia in
anorexia nervosa.
J. clin. Endocr. 25 (1965), 1520
- 52.. Klör, H.U., Ditschuneit , H.:
Die Epidemiologie der Hyperlipidaemien.
Münch. med. Wschr. 115 (1973) Nr. 17, S. 626 - 631
- 53.. Klör, H.U., Mertens, H.R., van Eimeren, W., Wack, H.O.,
Ditschuneit, H.H. u. Ditschuneit, H.:
Die Häufigkeit von Hyperlipoproteinaemien im Kranken-
gut der Universitätsklinik Ulm.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med., Band 78 (1972)
54. Knüchel, F., Ochs, H.:
Behandlungserfolge bei gezielter und ungezielter
Therapie von Hyperlipoproteinaemien.
Med. Welt 24 (1973) 1019 - 1023
55. Koch, H.:
Störungen des Fettstoffwechsels und ihre Behandlung,
I. Teil: Ätiologie, Symptomatik, Differentialdiagnose.
Sci. Pharm. 41 (1973). 1, 52 - 67
56. Koschinsky, Th., Vogelberg, K.H. u. Gries, F.A.:
Biguanidwirkung auf den Lipidstoffwechsel des
Menschen, 8. Kongreß, Deutsche Diabetes-Gesellschaft,
München, 73.
Direkte lipidsenkende Wirkung der Biguanide (= direkte
Wirkung auf Lipidstoffwechsel) unabhängig von Wirkung
auf Glucosetoleranz.
57. Koschinsky, T., Vogelberg, K.H. und Gries, F.A.:
Therapie primärer Hyperlipoproteinaemien des Typs
II a und II b mit D-Thyroxin.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 494 - 496

58. Krasno, L.R. and Kidera, G.J.:
Clofibrate in coronary heart disease.
Effect on morbidity and mortality.
A primary preventive study.
J. Amer. med. Ass. 219 (1972), 845
59. Kremer, G.J.. Niemczyk, Poeplau W. und
Nicolescu, R.F.:
Hyperlipoproteinaemien bei peripheren arteriellen
Verschlusskrankheiten.
Münch. med. Wschr. 115 (1973), 662 - 666
60. Kritchevsky, D.:
Lipid Pharmacology
Academic Press (1964), 63
Paolett, R. (editor)
61. Langer, T. u. Levy, R.J.: Acute muscular syndrome
associated with administration of clofibrate.
New Engl. J. Med. 279 (1968), 856
62. Levy, R.J. and Fredrickson, D.S.:
Diagnosis and management of hyperlipoproteinemia.
Am. J. Cardiol. 22 (1968), 576 - 583
63. Levy, R.J., Fredrickson, D.S., Shulman, R.S.,
Bilheimer, O.W., Breslow, J.L., Stone, N.J., Lux, S.E.,
Sloan, H.R., Krauss, R.M. a. Herbert, P.N.:
Dietary and drug treatment of primary hyper-
lipoproteinemia.
Ann. intern. Med. 77 (1972) , 267
64. Macbeth, G., Blennerhasser, J.B. and Nye, E.R.:
Liver toxicity with betapyridyl carbinol.
N.Z. med. J. 74 (1971), 382

65. Mayes, P.: Metabolism of Lipids. Review of physiological chemistry.
Lange edition (1973), 268 - 308
66. Mendelson, J.H., Mello, N.K.:
Alcohol - Induced Hyperlipidemia and Beta Lipoproteins.
Science 180 (1973), 1372 - 1374
67. Mertz, D.P., Sulzberger, J. u. Klöpfer, M.:
Diabetes mellitus, Hyperlipidaemie, Fettleber, Hypertension bei primärer Gicht und deren Beeinflussung durch Brenbromaronum.
Münch. med. Wschr. 112 (1970), 241
68. Miss, H.D. Jahnke, K. u. Gries, F.A.:
Zur Differentialdiagnose der Hyperlipämie bei Diabetes mellitus.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 76 (1970), 415
69. Müller-Wieland, K. und Schlamp, R.:
Hyperlipoproteinaemie, Klinik, Pathogenese und Therapie.
Der Hausarzt 5 (1973), 733 - 742
70. Nava, A., Comesana, F., Lózano, E., Fishleder, B.L., Sodi-Pallares, D.:
The Effect of Nicotinic Acid, Phenyl-Ethyl-Acetamide, and a Combination of Both Drugs on Hypercholesterolemie.
Dogs and Human Beings.
American Heart Journal 56 (1958), 598 - 606
71. Nestel, P.J., Hirsch, E.Z. a. Couzens, E.A.:
The effect of chlorophenoxyisobutyric acid and ethinyl estradiol on cholesterol turnover.
J. clin. Invest. 44 (1965), 891
72. Nestel, P.F.: Relationship between FFA flux and TGFA influx in plasma before and during the infusion of insulin.
Metabolism 16 (1967), 1123 - 1132

73. Nosedá, G. u. Schlumpf, E.:
Diagnose der Hyperlipoproteinaemien.
Herz/Kreislauf (1972), 279 - 283
74. Östman, J.: Inhibitory effect of nicotinic acid on
FFA mobilization in alloxan - diabetic rats.
I. In vitro studies on the fatty acid metabolism
in adipose tissue after nicotinic acid administration
to donor animals.
Acta med. Scand. 177 (1965), 615 - 621
75. Peeters, H., Bleton V., Soetewey, F., Declercq F. und
Vandamme D.:
Wirkung der "essentiellen " Phospholipide auf Plasma-
lipide und Fettsäuren beim Typ II der Hyperlipoproteinaemie.
Münch. med. Wschr. 115 (1973), Nr. 31, 1358 - 1362.
76. Reimann, R. u. Schwandt, P.:
Frischer Herzinfarkt und freie Fettsäuren.
Dtsch. med. Wschr. 3 (1971), 93
77. Reimers, H.J., Hutz, K., Schmahl, F.W., Lasch, H.G.:
Abdominelle Koliken bei Hyperlipidaemie als Folge
intravasaler Gerinnung.
Med. Welt 24/Heft 8 1973. S. 297-298.
78. Renger, F., Hanefeld, M., Jaroß, W., Stötzner, H.,
Kemmer, Ch., Leonhardt, W., Trübsbach, A. und
Schentke, K.-U.:
Leberbefunde bei primärer Hyperlipoproteinaemie (HLP)
Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. 33 (1973)199-203
79. Rifkind, B.M.:
Effect of CPIB ester on plasma free fatty acids levels in
man.
Metabolism 15 (1966), 673

80. Roser, H.:
Die Hyperlipoproteinaemien.
Ärztl. Lab. 7 (1972), 233 - 240
81. Sailer, S.: Medikamentöse Therapie der primären
Hyperlipoproteinaemien.
Leber, Magen-Darm 2 (1972), 80
82. Sailer, S., Sandhofer, F. u. Braunsteiner, H.:
Beziehungen zwischen Blutzuckerspiegel,
Umsatzrate der freien Fettsäuren und Fett-
säureeinbau in Plasmaliglyceride bei Diabetikern.
Klin. Wschr. 45 (1967), 86 - 91
83. Sailer, S.: Kinetik von freien Fettsäuren und Tri-
glyceriden bei Hyperlipoproteinaemien.
Münch. med. Wschr. 115 (1973), 15, 620-625
84. Saubar, S.S.: Risikofaktor Hyperlipidaemie
Springer-Verlag, Berlin 1972.
85. Sandhofer, F., Sailer, S. u. Braunsteiner H.:
Fettsäure und Triglyceridumsatz bei Schilddrüsen-
überfunktion.
Klin. Wschr. 44 (1966 a), 1389 - 1393.
86. Sandhofer, F., Sailer, S. und Braunsteiner, H.:
Fettsäure- und Triglyceridumsatz bei Patienten mit
Leberzirrhose.
Wien, Klin. Wschr. 78 (1966 b), 731 - 733
87. Sandhofer, F., Sailer, S., Dienstl, F. und Braunsteiner,
H.:
Über den Einfluß von Katecholaminen auf die Umsatzrate der
freien Fettsäuren und die Bildung von Plasmaliglyceriden.
Klin. Wschr. 45 (1967), 486 - 492.

88. Sandhofer, F., Bolzano, K., Sailer, S. und Braunsteiner, H.:
Quantitative Untersuchungen über den Einbau von Plasmaglukose-Kohlenstoff in Plasmatriglyceride und die Veresterungsrate von freien Fettsäuren des Plasmas zu Plasmatriglyceriden während oraler Zufuhr von Glukose bei primärer Kohlenhydratinduzierter Hypertriglyceridaemie.
Klin. Wschr. 47 (1969), 1086 - 1094.
89. Schäfer, B., Kluthe, R.:
Fettstoffwechselstörungen bei chronischer Niereninsuffizienz unter konservativer Behandlung.
Med. Klin. 69 (1974), 577 - 581
90. Schettler, G. u. Kahlke, W.:
Gaucher' s Disease, Niemann-Pick Disease.
In: Lipids and Lipidoses, S. 260 ff.,
Ed. Schettler, G. Springer, Verlin-Heidelberg-New-York 1967
91. Schettler, G.: Der fettstoffwechselgestörte Gefäßkranke in der Praxis.
Herz/Kreisl. 6 (1974), 417 - 428
92. Schlamp, R., Becker, K., Gärtner und Tachezy, H.:
Die Einbauraten von ¹⁴C-Aethanol in die Plasmatriglyceride bei alkoholischer und endogener Hyperlipoproteinaemie vom Typ IV.
Med. Welt 25, Heft 10 (1974), 409 - 413
93. Schlierf, G., Kahlke, W. und Reinheimer, W.:
Langzeitbehandlung primärer Hyperlipidaemien mit Clofibrat.
Fortschr. d. Med. 22 - 23 (1970), 907 - 909

94. Schlierf, G., Weinans, G., Weinans, T., Reinheimer, W.
u. Kahlke, W.:
Häufigkeit und Typenverteilung von Hyperlipoprotein-
aemien bei stationären Patienten einer medizinischen
Klinik.
Dtsch. med. Wschr. 97 (1972) , 1371
95. Schoenfeld, M.R. u. Goldberger, E.:
Hypercholesterolemia induced by thiazides:
A pilot study. Curr. ther. Res. 6 (1964), 18
96. Schwandt, P.; Diagnostik und Therapie der Hyper-
lipidaemien.
Forum der prakt. Arztes, 10 (1971), Sonderdruck.
97. Schwandt, P.: Die sekundären Hyperlipoproteinaemien
Münch. med. Wschr. 115 (1973), Nr. 15, S. 644 - 649.
98. Schwartzkipff, W., Hoffmann, H., E. Russ.:
Langezeittherapie von Hyperlipoproteinaemien (Typen II a,
II b, III und IV) mit Clofibrat unter Berück-
sichtigung von Verträglichkeit und Nebenwirkungen (I) .
Herz/Kreisl. 5, Nr. 11 (1973), 474 - 482
99. Scott, P.J., and Hurley, P.J.:
Effect of clofibrate on low-density
lipoprotein turnover in essential hypercholesterol-
emia.
J. Atheroscler. Res. 9 (1969), 25
- 1 00 Searcy, R.L., Bergquist, L.M. u. Gough, G.:
Evaluation of Serum Lipoprotein-PBJ relationships
in females.
Metabolis 10 (1961), 386

101. Seckfort, H., Andres, E.:
Med. Klinik 55 (1960), 1641 - 1643
102. Seidel, D. u. Greten, H.:
Hyperlipoproteinaemie Typ III - eine Möglichkeit
zur immunologischen Diagnostik.
Clin. chem. Acta 30 (1970), 31
103. Seidel, D.: Plasma lipids and lipoproteins in
patients with liver disease.
Scand. J. Gastroent. 7 (1972), 105
104. Seidel, D.: Plasmalipoproteine: Biochemische und
klinische Aspekte.
Münch. med. Wschr. 115 (1973), 613 - 619
105. Shipley, R.E.: Tr. New York Acad. Sc. 18 (1955), 111
106. Sommer, H. Arzneimittelforschung 15(1965), 1037 - 1039
107. Stare, F.J.: J. Am. Dietet A 48 (1966) , 88
108. Stocksmeier, U.: Ernährung als Beitrag zur Prävention
arteriosklerotisch bedingter Herz- und Kreislauf-
krankheiten.
Herz/Kreisla. 4 Jg. Nr. 3, März 1972, S. 106 - 115
109. Stokes, T. u. Wynn, V.:
Serum Lipids in women on oral contraceptives.
Lancet (1971/II), 677
110. Summer, V.K., Hipkin, L.J. u. Davis, J.C.:
Serum Lipids in diseases of the pituitary.
Metabolism 16 (1967) 1106
111. Taddeini, L., Nordstrom, K.L. u. Watson, C.J.:
Hypercholesterolemia in experimental and human
hepatic porphyria.
Metabolism 13 (1964), 691
112. Thorp, J.M. u. Waring, W.S.:
Modification of metabolism and distribution of
lipids by ethyl chlorphenoxy isobutyrate.
Nature 194 (1962), 984

113. Trial of clofibrat in the treatment of ischaemic heart disease.
Five-year study by a group of physicians of the Newcastle upon Tyne region.
Brit. med. J. 1971/4), 767
114. Turpeinen, O., Miettinen, M., Karvonen, M.J., Roine, P., Pekkarinen, M., Lehtosuo, E.J. and Alivirta, P.:
Dietary prevention of coronary heart disease: long term experiment.
Amer. J. clin. Nutr. 21 (1968), 255
115. Waldmann, T.A. Cordon, R.S. u. Rosse, W.:
Studies on the metabolism of the serum proteins and lipids in a patient with analbuminemia.
Amer. J. Med. 37 (1964), 1960
116. Widmer, L.K., Madar, G.:
Epidemiologie der Arteriosklerose.
Ztschr. f. präklin. Geriatrie 3 (1973), 59 - 62
117. Wolfram, G.: Medikamentöse Therapie der Hyperlipidaemien.
Münch. med. Wschr. 115 (1973), Nr. 15, S. 675 - 680
118. Wollenweber, J., Christl, H.L., Schlierf Chr. und Wohlenberg, H.:
Hyperlipoproteinaemien bei ambulanten Patienten. Häufigkeit, Typenverteilung und Korrelationen zu klinischen Untersuchungsbefunden.
Dtsch. med. Wschr., 98 (1973), Nr. 10, S. 463 - 469
119. Wollenweber, J., Doenecke, P., Greten, H., Hild, R., Nobbe, F., Schmidt, F.H. u. Wanger, E.:
Zur Häufigkeit von Hyperlipidaemie, Hyperuricaemie, Diabetes mellitus, Hypertonie und Übergewicht bei arterieller Verschlusskrankheit.
Dtsch. med. Wschr. 96 (1971), 103 - 107

120. Wood, P.D.S., Stern, M.P., Silvers, A., Reaven, G.M.
und von der Groeben, J.:
Prevalence of plasma lipoprotein abnormalities
in a free living population of the Central Valley,
California.
Circulation 45 (1972), 114
121. Zöllner, N., Gudenzi, M.:
Behandlung der Hypercholesterinaemie mit Beta-
Pyridylcarbinol.
Med. Klin. 61 (1966), 1997
122. Zöllner, N.:
Der Lindsäurebedarf des Menschen. Polyenfettsäuren.
ISBN 3 7985 0332 X (1971), 51
Steinkopff, Darmstadt
123. Zöllner, N. Schmit-Garol, H.J. u. Wolfram, G.:
Behandlung der Hypercholesterinaemie mit β -
Pyridylcarbinol III.
Erfolge einer fünfjährigen Dauerbehandlung.
Med. Klinik 66 (1971), 474
124. Zöllner, N.: Principles of drug therapy of hyper-
lipidemic xanthomatous disease.
Nutr. Metab. 15 (1973).

LEBENS LAUF
=====

Am 22. April 1941 wurde ich als Tochter des damaligen Erbhofgerichtsrats und jetzigen Oberlandesgerichtsrats Dr. jur. Paul Herminghausen und seiner Ehefrau Helene, geb. Lohse, in Celle als viertes von fünf Kindern geboren.

1948 wurde ich eingeschult und wechselte 1951 auf das Kaiserin-Auguste-Viktoria-Gymnasium in Celle, dessen mathematisch naturwissenschaftlichen Zweig ich besuchte. 1961 legte ich mein Abitur ab. Im Sommersemester 1961 nahm ich das Medizinstudium in Kiel auf, wo ich 1962 das Vorphysikum absolvierte. Im Wintersemester 1962 setzte ich das Studium in München fort, legte im Wintersemester 1964 das Physikum ab und schloß am 15. November 1967 das Studium in München mit dem Staatsexamen ab.

Im Dezember 1967 begann ich mit der Medizinalassistentenzeit.

Meine im Januar 1969 geschlossene Ehe wurde geschieden.

Am 31.12.1969 wurde mir die ärztliche Approbation erteilt.

Seit Juli 1971 befinde ich mich in der Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin zur Zeit in der cardiologischen Abteilung der Privatklinik Feldafing über dem Starnberger See.

